



(43) 国際公開日
2004 年 7 月 15 日 (15.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/058682 A1

(51) 國際特許分類: **C07C 215/74**, 215/78, 217/14, 217/58, 217/80, 217/84, 217/94, 219/34, 229/34, 235/56, 271/16, 323/25, C07F 7/10, C07D 209/08, 209/44, 213/36, 223/04, 223/16, 277/66, 295/08, 295/12, 451/06, 213/64, 213/73, 207/04, A61K 31/40, 31/136, 31/137, 31/138, 31/222, 31/404, 31/439, 31/4409, 31/4453, 31/454, 31/55, A61P 3/06, 9/10, 15/00, 15/12, 19/10, 21/00, 25/00, 25/28, 35/00, 43/00, C07D 209/38, 209/14, 209/30, 333/58, 333/20, A61K 31/381, C07D 209/48, A61K 31/403, C07D 205/04, A61K 31/397, C07D 307/14, A61K 31/341, C07D 453/02, A61K 31/439, C07D 451/06, A61K 31/46, C07D 311/58, A61K 31/352, C07D 211/26, 211/14, A61K 31/445, 31/4465, C07D 211/46, 211/58, A61K 31/4468, C07D 317/62, 317/66, A61K 31/36

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016808

(22) 國際出願日: 2003 年 12 月 25 日 (25.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-378729

2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4-6-1 O Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 濱岡 進一 (HAMAOKA, Shinichi) [JP/JP]; 〒300-0844 茨城県土浦市乙戸1050-59 Ibaraki (JP). 北澤 則

孝 (KITAZAWA, Noritaka) [JP/JP]; 〒302-0005 茨城県 取手市 東5-5-23 Ibaraki (JP). 奈良一誠 (NARA, Kazumasa) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県 つくば市 梅園2-12-33 Ibaraki (JP). 佐々木 淳 (SASAKI, Atsushi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代4-15-2-203 Ibaraki (JP). 鎌田 厚 (KAMADA, Atsushi) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県 牛久市 神谷2-7-30 Ibaraki (JP). 岡部 忠志 (OKABE, Tadashi) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県 牛久市 神谷2-6-6 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外(INABA, Yoshiyuki et al.); 〒106-6123 東京都 港区 六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TMI総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

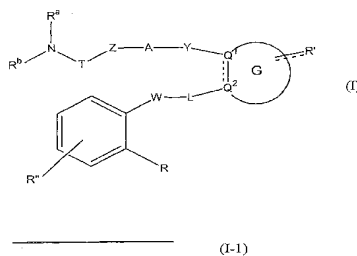
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).


添付公開書類：
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS

(54) 発明の名称: 選択的エストロゲン受容体モジュレーター



(S7) Abstract: Compounds represented by the general formula (I), salts thereof, and hydrates of both: (I) wherein T is a single bond, optionally substituted C₁₋₄ alkylene, or the like; the symbols  are each a single bond or a double bond; A is a single bond, a divalent group derived from a 5- to 14-membered heterocycle which may be substituted, or the like; Y is a single bond or the like; Z is methylene or the like; G is phenylene optionally fused with a 5- or 6-membered ring which may have a heteroatom, or the like; R^a and R^b are each independently hydrogen or the like; W is a single bond or the like; R' represents one to four independent hydrogen atoms or the like; and R'' represents one to four independent hydrogen atoms or the like.

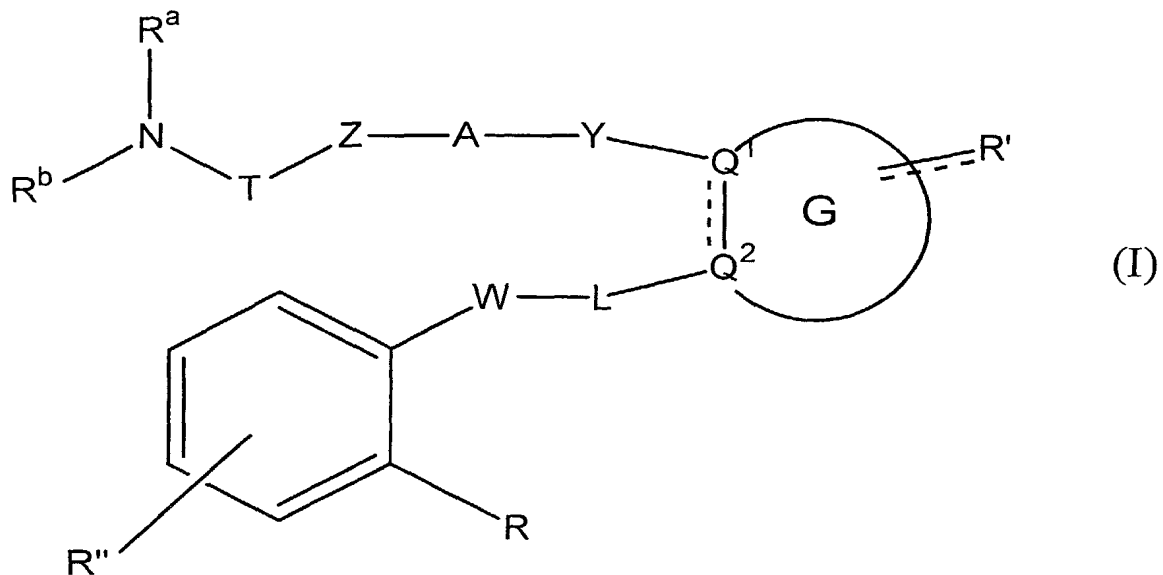
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、下記の式 (I)



[式中、Tは、単結合、置換基を有していてもよいC1-C4アルキレン基等を示し；



式 (I-1) は、単結合または二重結合を示し；Aは、単結合、置換基を有していてもよい二価の5～14員ヘテロ環式基等を示し；Yは、単結合等を示し；Zはメチレン基等を示し；環Gは、ヘテロ原子を有していてもよい5～6員環と縮合していてもよい、フェニレン基等を示し；R^aおよびR^bは、同一または相異なって水素原子等を示し；Wは、単結合等を示し；R' は、1～4個のそれぞれ独立した水素原子等を示し；R'' は、1～4個の、それぞれ独立した、水素原子等を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供する。

明 細 書

選択的エストロゲン受容体モジュレーター

5 技術分野

本発明は、選択的エストロゲン受容体モジュレーターである新規化合物に関する。

背景技術

- 10 エストロゲンは、「女性ホルモン」であり、多くの文献により多様な生理学的活性が記載されている（例えば、D. S. Loose-Mitchell and G. M. Stancel、「Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of the therapeutics」、第10版、J. G. Hardman and L. E.
- 15 Limbird編、2001年、p. 1597-1634）。また、エストロゲンは、生殖系の発達および機能を制御し、種々の生理学的な機能（膣の内層の維持、骨密度の保持および体温調節を含む）に影響する。近年の研究により、エストロゲンが、女性の生殖および性組織の機能に関連した生理学的な機能の他にも多くの機能を有していることが示されてきている。一方、男
- 20 性においてもエストロゲンが体内に存在し、かつ、種々の組織においてエストロゲン受容体が存在していることが分かっている（例えば、G. Lombardiら、「Mol Cell Endocrinol」、2001年、178巻（1-2）、p. 51-55）。さらに、エストロゲンは、低比重リポタンパク質（LDL）を減少させて、肝臓におけるコレステロールの産生を
- 25 調節する。さらにまた、エストロゲンは、アルツハイマー病の発症危険率を低下させ、また、その症状を軽減させることに関係していると考えられている。

る（例えば、V. W. Henderson、「Neurology」、1997年、48巻、(5 Suppl 7)、S27-35）。

このように、エストロゲンは生体内において種々の機能に関与しており、エストロゲンを産生できなくなると、生理学的に重要な変化が招来する。とりわけ、正常な女性では、エストロゲン産出は、閉経の際に急激に低下することが知られている。エストロゲン産生の減少の効果としては、尿失禁、膣の乾燥、皮膚緊張の低下等の問題に加え、精神症状、情緒不安定や体温調節の変調、ならびに血中脂質の増加（心臓疾患の発生数を大きく増加させることになる）や骨密度の低下（骨粗鬆症）等の問題が挙げられる。

たとえば、尿失禁、膣の乾燥、自己免疫疾患の発生率の増加、皮膚緊張（skin tone）の損失に加え、自己免疫疾患の発生の増加や、血管運動の合併症（のぼせ）、及び精神症状等に関する問題は、閉経に関連した症状であり、エストロゲン補充治療により軽減又は改善されるとされている。

しかしながら、エストロゲンの投与は、乳癌および子宮内膜癌ならびに血栓形成というような重篤な危険性の増大をもたらす。

エストロゲン依存性の乳癌は、組織の内因性エストロゲンに対する異常な細胞応答に関連した病的状態の1つの例である。エストロゲン依存性の腫瘍細胞は、エストロゲンの存在下に増殖する。これら癌に対する現在の化学治療は、抗エストロゲン化合物、例えば、タモキシフェンの使用に大きく依存している。このようなエストロゲンアゴニスト-アンタゴニストは、これらの癌の処置において有益な効果を有し、エストロゲンの副作用は生命が脅かされるような状態においては許容できるものの、理想的ではない。例えば、これらの薬剤は、それらが有するエストロゲン（アゴニスト）の特性のために、子宮におけるある癌細胞の群に対してエストロゲン様の刺激作用を示すことがある。これらの癌の処置のためのより良い治療は、増殖する組織に対してエストロゲンアゴニスト特性が無視し得るか又は全く存在しない抗エス

トロゲン化合物である薬剤である。

別のエストロゲン依存性の症状は、子宮線維症（子宮類線維腫疾患）である。この子宮線維症は、本質的には、子宮の壁に類線維組織の沈着が存在する状態である。この状態は女性の月経困難及び不妊症の原因である。この原因は、エストロゲンに対する類線維組織の不適切な応答であるという証拠が示唆されていることを除けば、この状態の正確な原因は十分には分かってはいない。子宮線維症の最も一般的な治療には、高価で、時には腹部の癒着及び感染等の合併症の原因になる外科手術が含まれる。

さらに、別のエストロゲン依存性の疾患は子宮内膜炎であり、鋭い痛み、子宮内膜塊内又は腹膜内への出血を伴うしばしば不妊症につながる深刻な月経困難の状態である。この状態の症状の原因は、正常なホルモン制御に不適切に応答する、不適切な組織に存在する異所性の子宮内膜の成長であるとみられる。

長い間、エストロゲンを産生できないことによって起こる重大な健康上の多くの問題に対してエストロゲン補充療法が施されてきたが、その副作用や危険率の増加のため、その使用は制限されてきた。

また、エストロゲンが産出されないことによる骨粗鬆症に関する問題の場合、最も一般的なタイプの骨粗鬆症の1つは、閉経に関連するものである。ここで、骨粗鬆症とは、様々な病因から生じる一群の疾患をいい、骨質量の正味の損失によって特徴付けられる。骨質量のこの損失とその結果生じる骨折の結果、構造上十分に体を支えている骨格が衰弱する。大部分の女性は、月経停止後3年から6年以内に骨の小柱の構成部分において骨質量の約20%から約60%を損失する。骨粗鬆症は、閉経後の女性にとっては一般的で深刻な病気である。骨粗鬆症は、患者およびその家族に精神的な損害を引き起こすことになり、またその疾患が慢性であるために大きい経済的損失を被り、その病気の後遺症により広範囲で長期間の介護（入院及び在宅医療で

の看護)を必要とする。骨粗鬆症のための処置の優れた方法は、エストロゲン補充療法である(例えば、R. L. Princeら、「N. Engl. J. Med.」、1991年、第325巻、p. 1189-1195およびJ. E. Compston、「Physiol Rev」、2001年、第81巻、p. 419-447)。前述のとおり、エストロゲン療法は、特に子宮や乳房組織において、しばしば好ましくない副作用を生ずるので、治療効果はあるものの、その使用には限度がある。

さらに、心臓血管に関する問題の場合には、閉経前の時期には、大部分の女性は、同年齢の男性よりも心臓血管の病気の発生率が低いということが長年知られている。しかし、閉経後は女性の心臓血管の病気の発生率は男性にみられる割合に匹敵してゆっくりと増加する。この発生率の増加は、エストロゲンの損失、特に、血清脂質レベルを調節するエストロゲンの損失に関連している。エストロゲン補充療法を受けている閉経後の女性は、心臓血管の保護が閉経前の状態のレベルと同等に回復すると報告されている。したがって、エストロゲンは、この状態のための合理的な処置であるように思われる(例えば、M. E. Mendelsohnら、「N. Engl. J. Med.」、1999年、第340巻、p. 1801-1811)。しかし、エストロゲン補充療法の副作用は、多くの女性にとっては受け入れられないものであり、したがって、この療法の使用が限定される。

ところで、アルツハイマー病(以下、「AD」という。)は、臨床的には記憶、認知、推論、判断力及び情緒安定性の進行性喪失を特徴とする退行性の神経変性疾患であり、徐々に顕著な精神低下を引き起こし、最終的には死に至る。ADは高齢者における進行性の精神的不全(痴呆)の一般的な原因であり、そして、米国においては、4番目に一般的な医学的死亡原因であると考えられている。ADは世界中の種々の人種や民族集団で観察されており、現在や将来の主要な公衆衛生問題を提示している。この疾患は老齢化にとも

ない発症頻度は上昇し、65歳以上の高齢人口のおよそ10%が罹患していると見積もられている（例えば、Evansら、「J. Amer. Med. Assoc.」、1989年、262巻、p. 2551-2556）。今日までのところ、ADは不治であることが示されており、そしてヒトの寿命が長くな
5 るにつれて世界中でADが増加することが予想される。

ヒトでのいくつかの研究は、エストロゲンの使用が認知機能の減退を防止し、そして回復させることを示している（例えば、B. B. Sherwin、「Psychoneuroendocrinology」、1988年、第13巻、第4号、p. 345-357およびT. Dukaら、「Psychopharmacology」、2000年、第149巻、第2号、p. 129-139）。いくつかの疫学的な研究で、エストロゲンの使用がADの発症危険率を低下することも報告されている（例えば、V. W. Henderson、「Neurology」、1997年、48巻、(5 Suppl 7)、S27-35）。また、エストロゲンは、AD患者の認知機能も改善するように思
10 われる（例えば、Ohkuraら、「Endocrine J.」、1994年、第41巻、p. 361-371およびV. W. Henderson、「CNS Drugs」、1997年、第8巻、第5号、p. 343-351）。さらに、エストロゲンは、ADのような神経変性疾患の治療に有益な神経細胞を保護する作用や神経栄養因子を活性化する作用を持ち合わせていることが知られ
15 ている。しかしながら、エストロゲンの使用は、乳癌や子宮癌の危険性の増加を含む幾つかの不利益な副作用とも関連している。エストロゲンアゴニスト又はアンタゴニストはエストロゲンの作用の多くを維持しつつも、乳腺や子宮のような組織に対する副作用を欠いている可能性がある。

現在までのところ、いくつかの薬剤が、ある組織（例えば、骨）において
25 エストロゲンアゴニストとして、そして他の組織（例えば、乳腺）においてアンタゴニストとして機能したという発見は、エストロゲン減少によって生

じる症状やエストロゲン依存性の疾患に対する効果的な処置を提供した。これらのいわゆる選択的エストロゲン受容体モジュレーター(以下、「SERM」という。)のうちで最も知られているタモキシフェン、すなわち1-(4-β-ジメチルアミノエトキシフェニル)-1,2-ジフェニルブタ-1-エン

5 は、乳癌を処置および予防すること、ならびにLDL濃度を低くすることにおける治療学的有用性を有することが実証されてきた。しかし、タモキシフェンは、同時に子宮に対するエストロゲン様の刺激作用を持っているため、子宮内膜癌の危険率を増加させることが判明した。

近年、より新しいSERM、例えば、ラロキシフェン、すなわち6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゾイル]ベンゾ[b]チオフェンは、骨及び脂質に関してエストロゲンの好ましい作用と似ているが、エストロゲンと違って、子宮刺激作用は最小であることが報告された(例えば、「スクリップ(Scrip)」、1993年4月16/20日、第1812/13巻、p. 31及び「ブレスト・

10 キャンサー・リサーチ・アンド・トリートメント(Breast Cancer Research and Treatment)」、1987年、第10巻、第1号、p. 31-36)。

ラロキシフェン及び関連化合物は、ある種の乳癌及び前立腺癌の治療に有効である抗エストロゲン物質及び抗アンドロゲン物質として記載されている

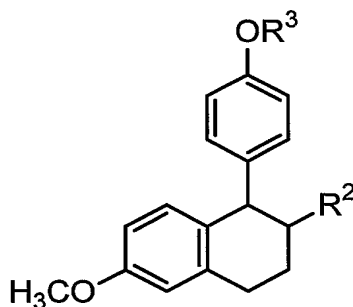
20 (例えば、米国特許第4,418,068号及び「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)」、1984年、第27巻、第8号、p. 1057-1066)。

他にも、SERMとして以下のような化合物が知られている。

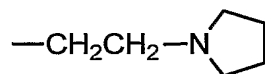
25 避妊薬として有用で、かつ、乳癌の成長を抑制するのに有用である2-フェニル-3-アロイルベンゾチオフェンの誘導体及び2-フェニル-3-ア

ロイルベンゾチオフェン-1-オキシドが開示されている（例えば、米国特許第4, 133, 814号）。

下式

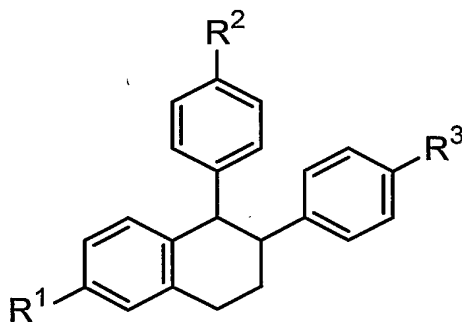


- 5 (式中、 R^2 はフェニル又はシクロペンチルであり、 R^3 はH,



又は $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ である)で表されるエストロゲンアンタゴニストが記載されている(例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)」、1969年、第12巻、第5号、p. 881-885)。

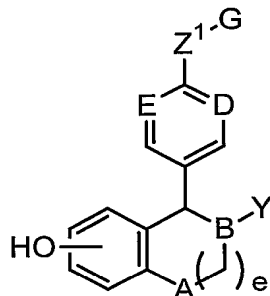
エストロゲン活性、避妊活性、及び低コレステロール血症活性の分離を達成することが意図される一連のテトラヒドロナフタレンを調製することが記載されている。これらの構造は、式



- 15 (式中、 R^1 はH又は OCH_3 であり； R^2 はH、OH、 OCH_3 、 $OPO(OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2)COO$ 、 $OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ 、 OCH_2COOH 又は $OCH(C_2H_5)COO$ である。)

H₃) COOHである) で表される (例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」、1967年、第10巻、第2号、p. 138-144)。

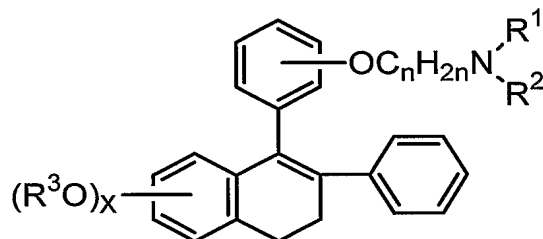
下式



5

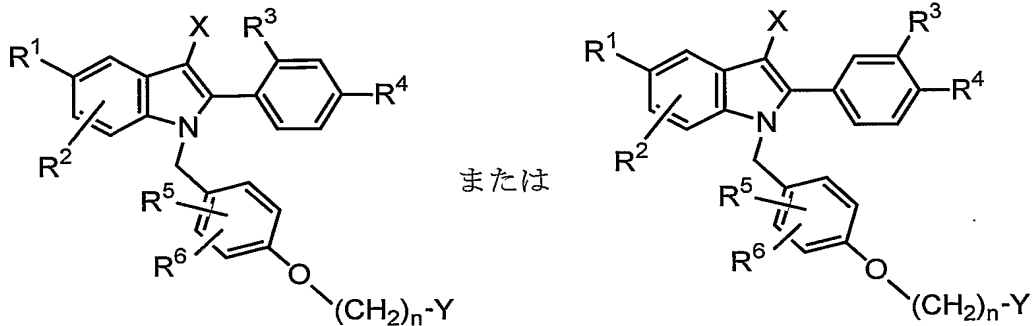
で表されるエストロゲンアゴニスト及びアンタゴニストが開示されている (例えば、米国特許第6, 204, 286号)。

下式



- 10 (式中、R³は低級アルキルであり、R¹およびR²には、低級アルキルと、低級アルキルと一緒に結合されて形成された5～7員環の飽和複素環式基とから成る組から選択される) で表される化合物が開示されている (例えば、米国特許第3, 274, 213号及び「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」、1967年、第10巻、第1号、p. 78-84)。
- 15

下式



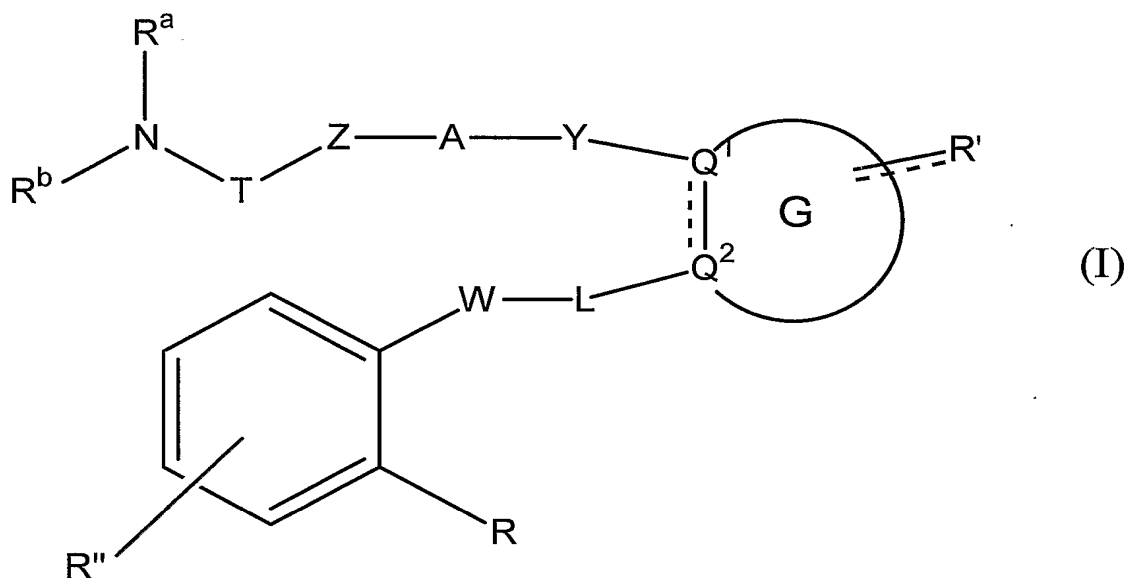
で表されるエストロゲン様化合物が開示されている（例えば、欧州特許出願公開第 8 0 2, 1 8 3 号）。

- 5 しかしながら、現在までのところ、エストロゲン減少に由来する症状や、エストロゲン依存性の種々の疾患や症状、さらには、アルツハイマー病を含む中枢神経疾患に対して有効な治療剤が存在しないのが現状である。そのため、選択的にエストロゲン受容体モジュレーターとしての活性を有し、かつ、医薬品として十分に満足できる性質を有する化合物の開発が切望されている。

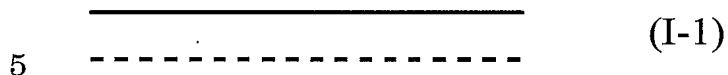
10 発明の開示

そこで、本発明者らは上記事情に鑑み、鋭意努力の結果、より安全性の高い、選択的エストロゲン受容体モジュレーターとしての活性を有する新規化合物を見出し、本発明を完成させた。

すなわち本発明は、下記の式（I）



[式中、Tは、単結合、置換基を有していてもよいC1-C4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2-C4アルケニレン基、または置換基を有していてもよいC2-C4アルキニレン基を示し；



式 (I-1) は、単結合または二重結合を示し；

Aは、単結合、置換基を有していてもよい二価の5～14員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリーレン基、置換基を有していてもよい二価のC3-C14炭素環式基、または置換基を有していてもよいC6-C14アリーレン基を示し；

Yは、単結合、または $-(CH_2)_1-V-(CH_2)_k-$ {Vは、単結合、 $-(CR^fR^g)_g-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^o-$ 、 $-NR^oSO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^o-$ 、 $-NR^o-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^o-$ 、 $-NR^o-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-NR^o-$ (R^o は、水素原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよい

15

C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 7 アシル基、置換基を有していてもよい C 6 - C 1 4 アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C 3 - C 8 シクロアルキル基、もしくは置換基を有していてもよい 5 ~ 1 4 員ヘテロ環式

5 基を示すか、または A が単結合以外である場合、R^oは、A と一緒になってヘテロ原子を 1 ~ 2 個含む 5 ~ 8 員環を形成してもよい。R^fおよび R^gはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C

10 1 - C 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C 3 - C 8 シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい C 3 - C 8 シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよい C 6 - C 1 4 アリール基、または置換基を有して

15 いてもよい 5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基を示し、g は 0 ~ 2 の整数を示す。)を示し、l および k はそれぞれ独立して 0 ~ 6 の整数を示すが、l と k との和は 0 ~ 6 の整数である。} を示し；

Z は、- (CH₂)_l - V' - (CH₂)_k - {V' は、単結合、- (C R^{f'} R^{g'})_g、-、- (C R^{f'} R^{g'})_g、-CH₂-O-、-O-、-S-、-

20 S (=O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{o'}-、-NR^{o'}SO₂-、-C (=O)-、-C (=O)-CH₂-O-、-C (=O)O-、-OC (=O)-、-NR^{o'}-、-NR^{o'}-C (=O)-、-C (=O)-NR^{o'}-、-NR^{o'}-C (=O)O-、または -OC (=O)-NR^{o'}- (R^{o'} は、水素原子、置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、置換基を有して

25 いてもよい C 2 - C 6 アルケニル基、置換基を有していてもよい C 2 - C 7 アシル基、置換基を有していてもよい C 6 - C 1 4 アリール基、置換基を有

- していてもよい5～14員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員ヘテロ環式基を示す。 $R^{f'}$ および $R^{g'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC6-C14アリール基、または置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示すか、または $R^{f'}$ と $R^{g'}$ とはともに一緒になって、 $R^{f'}$ および $R^{g'}$ が結合している炭素原子と5～6員のスピロ環を形成してもよく、 g' は0～2の整数を示す。)を示し、 l' および k' はそれぞれ独立して0～6の整数を示すが、 l' と k' との和は0～6の整数である}を示し；

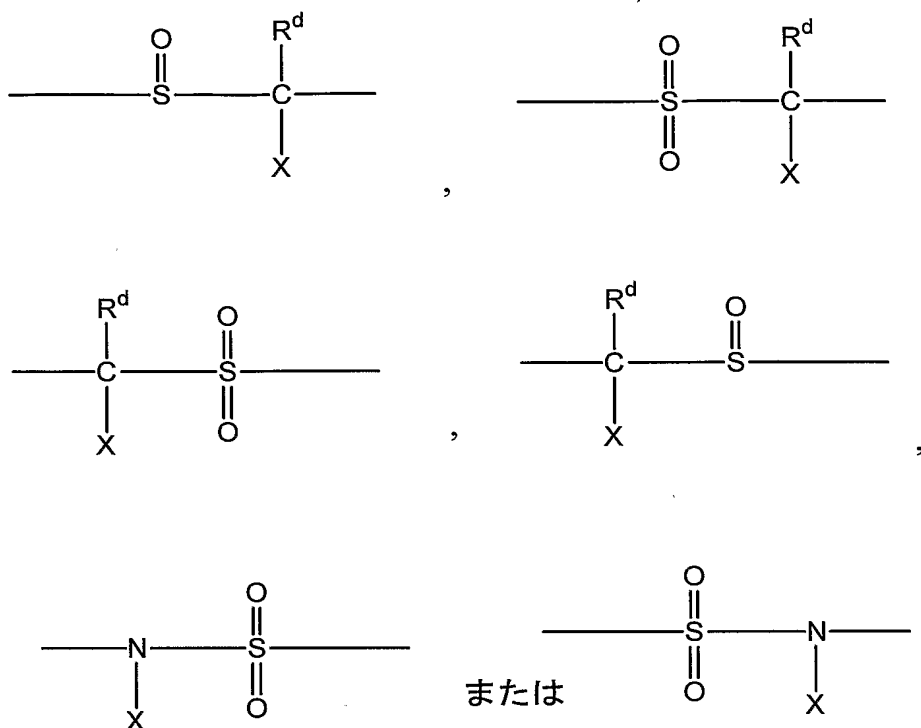
環Gは、ヘテロ原子を有していてもよい5～6員環と縮合していてもよい、フェニレン基、二価のC5-C6炭素環式基、5～6員ヘテロアリーレン基、または二価の5～6員ヘテロ環式基を、 Q^1 および Q^2 とともに示し、 Q^1 および Q^2 は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を示し；

- 20 R^a および R^b は、同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルキニル基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC6-C14アリール基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC6-C14アリールアルキル基、置換基を有していてもよい5～1

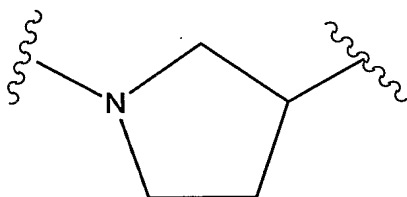
4員ヘテロアリーールアルキル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、もしくは置換基を有していてもよいC2-C7アシル基を示すか、またはR^aおよびR^bが互いに結合する場合には、R^aおよびR^bに隣接している窒素原子とともに置換基を有してもよい4~10員の単環、二環、もしくは

5 はスピロ環を形成してもよく、R^aおよび／またはR^bがTと結合する場合には、R^aおよびR^bが結合している窒素原子とともに置換基を有していてもよい5~10員の単環もしくは二環を形成してもよく、あるいはT、Z、AおよびYがいずれも単結合の場合は、R^aまたはR^bが、環Gを構成する原子と結合して縮合環を形成してもよく；

- 10 Wは、単結合、 $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $-CHX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^dX-(CH_2)_q-$ 、 $-CR^d=CX-$ 、 $-CX=CR^d-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-(CR^dR^e)_f-NX-$ 、 $-NX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-NR^d-CHX-$ 、 $-CHX-NR^d-$ 、 $-N=CX-$ 、 $-CX=N-$ 、 $-C(=O)-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NX-$ 、 $-NX-$
- 15 $C(=O)-$ 、 $-S-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-S-$ 、 $-S-NX-$ 、 $-NX-S-$ 、 $-O-NX-$ 、 $-NX-O-$ 、 $-O-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-O-$ 、もしくは下式



を有する基 (R^d および R^e はそれぞれ前記 R^f および R^g と同義であり、 X は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい $C1-C6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C2-C6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C1-C6$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C1-C6$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C3-C8$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C3-C8$ シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよい $C3-C8$ シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C6-C14$ アリール基、または置換基を有していてもよい $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール基を示し、 f は前記 g と同義であり、 q は $0 \sim 4$ の整数を示す。) で表される群のいずれかの基、または下式



を有する基を示し；

- R' は、1～4個のそれぞれ独立した水素原子、酸素原子、硫黄原子、水酸基（さらに保護基で保護されていてもよい。）、ハロゲン原子、ホルミル基、
- 5 シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2－C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキル基、置換基を有していても
- 10 よいC 3－C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2－C 7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2－C 7アシル基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 6－C 14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示すか、またはR' が2～4個の場合
- 15 合にはR' が互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成してもよく、またはWが－(CR^dR^e)_f－CHX－、－CHX－(CR^dR^e)_f－、－CR^d＝CX－、－CX＝CR^d－、－(CR^dR^e)_f－NX－、－NX－(CR^dR^e)_f－、－NR^d－CHX－、－CHX－NR^d－、－N＝CX－、－CX＝N－、－C(＝O)－CR^dX－、－CR^dX－C(＝O)－、－C(＝O)－NX－、－NX－C(＝O)－、－S－CR^dX－、－CR^dX－S－、－S－NX－、－NX－S－、－O－NX－、－NX－O－、－O－CR^dX－、－CR^dX－O－、もしくは－CR^dX－のいずれかを
- 20 示す場合には、R' はXと一緒にヘテロ原子を1～2個含んでいて

もよい、置換基を有してもよい5～8員環を形成してもよく；

R'' は、1～4個の、それぞれ独立した、水素原子、水酸基(さらに保護基で保護されていてもよい)、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2～C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC2～C7アシル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC2～C7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC6～C14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示すか、またはR'' が2～4個の場合にはR'' が互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成してもよく；

Rは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2～C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC2～C7アシル基、置換基を有していてもよいC1～C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC2～C7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC6～C14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示すか、または、Wが $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $-CHX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^d=CX-$ 、 $-CX=CR^d-$ 、 $-(C$

$R^d R^e)_f - NX -$ 、 $-NX - (CR^d R^e)_f -$ 、 $-NR^d - CHX -$ 、 $-CHX - NR^d -$ 、 $-N = CX -$ 、 $-CX = N -$ 、 $-C(=O) - CR^d X -$ 、 $-CR^d X - C(=O) -$ 、 $-C(=O) - NX -$ 、 $-NX - C(=O) -$ 、 $-S - CR^d X -$ 、 $-CR^d X - S -$ 、 $-S - NX -$ 、 $-NX - S -$ 、 $-O -$
 5 $NX -$ 、 $-NX - O -$ 、 $-O - CR^d X -$ 、 $-CR^d X - O -$ 、もしくは $-CR^d X -$ の場合には、RはXと一緒になってヘテロ原子を1～2個含んでもよい、置換基を有してもよい5～7員環を形成してもよく；

Lは、単結合、置換基を有していてもよいC1－C4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2－C4アルケニレン基、または置換基を有していてもよいC2－C4アルキニレン基を示す。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供するものである。

また、本発明は、薬剤として使用するための、上記式(I)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を提供するものである。

また、本発明は、上記式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する、医薬、医薬組成物、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、エストロゲン依存性の、精神症状、中枢神経疾患、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、膣乾燥、または筋肉量減少の予防および／または治療剤、エストロゲン依存性の、アルツハイマー病もしくは脳血管性痴呆症を含む痴呆症状を呈する中枢神経疾患の予防および／または治療剤、中枢神経系、骨組織および脂質代謝において、エストロゲン様作用を示し、および／または生殖器および乳腺において、エストロゲン拮抗作用を示すエストロゲン受容体モジュレーターを提供するものである。

また、本発明は、エストロゲン依存性の、精神症状、中枢神経疾患、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、膣乾燥、または筋肉量減少の予防および／または治療剤の

製造のための、上記式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用を提供するものである。

また、本発明は、哺乳動物に上記式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする該哺乳動物におけるエストロゲン依存性の、精神症状、中枢神経疾患、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症、乳癌、子宮内膜癌、子宮癌、卵巣癌、膣乾燥、または筋肉量減少の予防および／または治療方法を提供するものである。

10 発明を実施するための最良の形態

本明細書および請求の範囲において用いられる語句等の定義および用法は以下のとおりである。

化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すように記載されることがあるが、本発明には化合物の構造上生じうる、幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等のすべての異性体を含み、単独の異性体（例えば、エナンチオマー）であるか、異性体の混合物（例えば、ラセミ体）であるかを問わず、便宜上の式の記載に限定されるものではない。

「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

20 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味し、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

「C1-C6アルキル基」またはC1-C6アルキル基部分を含む置換基（例えば、C6-C14アリーラルキル基）におけるC1-C6アルキル基部分とは、炭素数が1ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピ

ル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-エチルブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等が挙げられる。

「C2-C6アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 5-ヘキサジエニル基等が挙げられる。

「C2-C6アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキニル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジインイル基、1, 5-ヘキサジインイル基等が挙げられる。

「アルキレン基」とは、前記定義「アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、「C1-C4アルキレン基」としては、具体的には、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、

エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、テトラメチレン基等が挙げられ、好ましくは、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、トリメチレン基等で

5 ある。

「アルケニレン基」とは、前記定義「アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、「C2-C4アルケニレン基」としては、具体的には、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基等が挙げられる。好ましくは、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基である。

10 「アルキニレン基」とは、前記定義の「アルキニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、「C2-C4アルキニレン基」としては、具体的には、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基等が挙げられる。好ましくは、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基である。

15 「C3-C8シクロアルキル基」とは、3ないし8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

20 「C1-C6アルコキシ基」とは、前記定義の「C1-C6アルキル基」が結合したオキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i s o-ブトキシ基、s e c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、i s o-ペンチルオキシ基、s e c-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i s o-ヘキシルオキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、2-メチルブト

25

キシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

「C3-C8シクロアルキルオキシ基」とは、前記定義の「C3-C8シクロアルキル基」が結合したオキシ基を意味し、具体的には、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基である。

「C2-C7アシル基」とは、前記定義の「C1-C6アルキル基」が結合したカルボニル基を意味し、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基である。

「C1-C6アルキルチオ基」とは、前記定義の「C1-C6アルキル基」が結合したチオ基を意味し、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチルブチルチオ基、1-メチルブチルチ

オ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基等が挙げられる。

- 5 「C3-C8シクロアルキルチオ基」とは、前記定義の「C3-C8シクロアルキル基」が結合したチオ基を意味し、具体的には、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、またはシクロオクチルチオ基等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基
- 10 である。

- 「C3-C14炭素環式基」とは、3ないし14個の炭素原子で構成された一価または二価の環式基を意味し、飽和であっても、部分飽和であっても、不飽和であってもよく、上記のC3-C8シクロアルキル基および後記のC5-C6炭素環式基を含む。当該基における具体的な例としては、シクロブ
- 15 ロペニル、シクロブテニル、1, 3-シクロブタジエニル、シクロペンテニル、1, 3-シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル等のC3-C8シクロアルケニル基、デカヒドロナフチル基、オクタヒドロインデニル基、テトラデカヒドロアントラセニル基、テトラヒドロフェナントレニル基、オクタヒドロナ
- 20 フチル基、ヘキサヒドロインデニル基等のC9-C14の飽和、部分飽和、もしくは不飽和の二環性もしくは三環性環式基等が挙げられ、これらと対応する二価の基も含む。好ましくは、C3-C8シクロアルキル基である。

- 「C6-C14アリール基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成されたアリール基を意味し、単環性環式基、または二環性もしくは三環性環式基
- 25 等の縮合環式基が含まれる。当該基における具体的な例としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニ

ル基、インダセニル基、アセナフチレニル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、またはベンゾシクロオクテニル基等が挙げられる。当該「C 6 - C 1 4 アリール基」において好ましくはC 6 - C 1 0 アリール基すなわちフェニル基、ナフチル基またはインデニル基である。

「C 6 - C 1 4 アリーレン基」とは、上記のC 6 - C 1 4 アリール基から、さらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

「5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子が5 ~ 1 4 個であり、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子1種以上を1個以上含有する、単環式、二環式、または三環式のヘテロアリール基を意味し、後記の5 ~ 6 員ヘテロアリール基を含む。当該基における具体的な例としては、1) 例えば、含窒素ヘテロアリール基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基等；2) 含硫黄ヘテロアリール基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基等；3) 含酸素ヘテロアリール基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等；4) 2個以上の異種ヘテロ原子を含んでなるヘテロアリール基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザ

ニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等が挙げられる。

- 好ましくは、5～10員ヘテロアリール基すなわち環式基の環を構成する原子が5～10個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式のヘテロアリール基を意味する。当該基における具体的な例を挙げると、1) 例えば、含窒素ヘテロアリール基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基等；2) 含硫黄ヘテロアリール基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基等；3) 含酸素ヘテロアリール基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等；4) 2個以上の異種ヘテロ原子を含んでなるヘテロアリール基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等が挙げられる。

より好ましくは、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンズリル基、インダゾリル基である。

「5～14員ヘテロアリーレン基」とは 上記の5～14員ヘテロアリー

ル基からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、後記の5～6員ヘテロアリーレン基を含む。

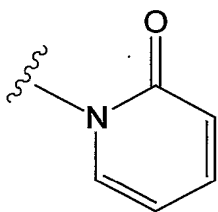
「5～14員ヘテロ環式基」とは、

- 1) 環式基の環を構成する原子が5～14個であり、
- 5 2) 環式基の環を構成する原子中に窒素原子、硫黄原子、および酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子1種以上を1個以上含有し、
- 3) 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよく、
- 4) 一価または二価であり、
- 5) 単環式、二環式、または三環式の非芳香族性のヘテロ環式基である、
- 10 を意味し、後記の5～6員ヘテロ環式基を含む。当該基における具体的な例を挙げると、例えば、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられ、これらに対応する二価の基を含み、ピリド
- 15 ン環から誘導される基および非芳香族性の縮合環式基（例えば、フタルイミド環、スクシンイミド環等から誘導される基）をも含む。好ましくはピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基等が挙げられる。
- 20 「5～6員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子が5～6個であり、環を構成する原子中に窒素原子、硫黄原子、および酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子1種以上を1ないし3個含有する、単環式のヘテロアリール基を意味する。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニ
- 25 ル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基等が挙げられ、また、ここにいう「ヘテロアリール

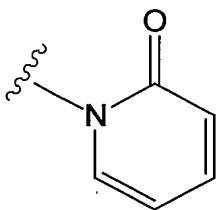
基」には、窒素原子上に置換基を有していてもよいピリドニル基が含まれる。
好ましくは、ピロリル基、ピリジル基、ピリドニル基、ピリダジニル基、ピ
リミジニル基、ピラジニル基、フリル基またはチエニル基である。

「5～6員ヘテロアリーレン基」とは、上記の5～6員ヘテロアリアル基
5 からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

「5～6員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子が5～6個であり、窒
素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1個
以上含有する、一価または二価のヘテロ環式基を意味する。具体的には、ピ
ペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テト
10 ラヒドロ-2-ピロネーイル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチ
オピラニル基、ピペリジーン-2-オン-イル基、テトラヒドロフラニル基、
テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン
-イル基、ピロリジーン-2-オン-イル基、下式



15 で表される基等が挙げられ、これらに対応する二価の基を含む。当該「5～
6員ヘテロ環式基」において、好ましくは、ピペリジル基、ピペラジニル基、
モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロ-2-ピロネーイル基、
テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピペリジーン-2-
オン-イル基、下式



で表される基、またはこれらに対応する二価の基が挙げられる。

「C 5－C 6 炭素環式基」とは、5 ないし 6 個の炭素原子で構成された一価または二価の環式基を意味し、飽和であっても、部分飽和であっても、不飽和であってもよい。

- 5 「C 6－C 1 4 アリール C 1－C 6 アルコキシ基」とは、前記の C 1－C 6 アルコキシ基の任意の水素原子を前記 C 6－C 1 4 アリール基で置換した基を意味し、例えば、ベンジルオキシ基が挙げられる。

「置換基を有していてもよい」における当該置換基として代表的な例を挙げると、特に明示がない場合は、

- 10 (1) ハロゲン原子

(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)；

(2) 水酸基；

(3) シアノ基；

(4) ニトロ基；

- 15 (5) カルボキシル基；

(6) オキシ基

(7) アミノ基；

(8) C 1－C 6 アルキル基

- 20 (例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、i s o－プロピル基、n－ブチル基、t e r t－ブチル基、n－ペンチル基、1，1－ジメチルプロピル基、1，2－ジメチルプロピル基、2，2－ジメチルプロピル基、1－エチルプロピル基、2－メチルブチル基、n－ヘキシル基等)；

(9) C 2－C 6 アルケニル基

- 25 (例えば、ビニル基、アリル基、1－プロペニル基、イソプロペニル基、2－メチルー1－プロペニル基、1－ブテニル基等)；

(10) C 2－C 6 アルキニル基

(例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、1-メチル-2-プロピニル基等)；

(11) C3-C8シクロアルキル基

- 5 (例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等)；

(12) C3-C8シクロアルケニル基

- (例えば、シクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1,3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1,3-シクロペンタジエン-1-イル、1,3-シクロペンタジエン-2-イル、1,3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1,3-シクロヘキサジエン-1-イル、1,3-シクロヘキサジエン-2-イル、1,3-シクロヘキサジエン-5-イル、1,4-シクロヘキサジエン-3-イル、1,4-シクロヘキサジエン-1-イル等)；
- 10
15

(13) C1-C6アルコキシ基

- (例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、iso-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、iso-ヘキシルオキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、2,2-ジメチルプロポキシ基等)；
- 20

(14) C1-C6アルケニルオキシ基

- 25 (例えば、ビニロキシ基、アリールオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、1-ブテニ

ルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1,3-ヘキサンジエニルオキシ基等)；

(15) C1-C6アルキルチオ基

- 5 (例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基、n-ブチルチオ基、i s o-ブチルチオ基、s e c-ブチルチオ基、t e r t-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、1,1-ジメチルプロピルチオ基、1,2-ジメチルプロピルチオ基、2,2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-メチルブチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、1,3-ジメチルブチルチオ基等)；
- 10

(16) C1-C6アルケニルチオ基

- (例えば、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1,3-ヘキサジエニルチオ基等)；
- 15

(17) C1-C14アリールオキシ基

(例えば、フェノキシ基等)；

(18) C2-C7アシル基

- 20 (例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等)；

(19) C6-C14アリール基

(例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等)；

(20) 5~14員ヘテロ環式基

- (例えば、1) ピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル
- 25

基、オキシラニル基、オキサチオラニル基；2）ピリドン環から誘導される基；3）フタルイミド環、スクシンイミド環等の縮合環から誘導される基等）；

（21）5～14員ヘテロアリール基

5 （例えば、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基等）、

10 （22）カルバモイル基、

（23）C1－C6アルキル基を置換基として有するスルホニル基、

（24）スルホンアミド基、

（25）C1－C6アルキルカルバモイル基、

（26）C1－C6アルコキシカルボニル基、

15 （27）C1－C6アルキルカルボニルオキシ基、

（28）C1－C6アルキルスルホニル基、

（29）C1－C6アルキルスルフィニル基、

（30）ホルミル基、

等を含む置換基群が挙げられ、「置換基を有していてもよい」とは、上記の置

20 換基群から選ばれる1種以上の基1～5個を置換基として有していてもよいことを示す。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基として列挙した前記（7）～（24）におけるアミノ基、C1－C6アルキル基、C2－C6アルケニル基、C2－C6アルキニル基、C3－C8シクロアルキル基、C3－C8シクロアルケニル基、C1－C6アルコキシ基、C1－C6アルケニルオキシ基、C1－C6アルキルチオ基、C1－C6アルケニルチオ基、

25

C 1 - C 1 4 アリールオキシ基、C 2 - C 7 アシル基、C 6 - C 1 4 アリール基、5 ~ 1 4 員ヘテロ環式基または5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基、カルバモイル基、C 1 - C 6 アルキル基を置換基として有するスルホニル基、またはスルホンアミド基は、さらに、前記 (1) ~ (2 4) に記載の

- 5 (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) シアノ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシ基、
- 10 (f) オキシ基
- (g) アミノ基、
- (h) C 1 - C 6 アルキル基、
- (i) C 2 - C 6 アルケニル基、
- (j) C 2 - C 6 アルキニル基、
- 15 (k) C 3 - C 8 シクロアルキル基、
- (l) C 3 - C 8 シクロアルケニル基、
- (m) C 1 - C 6 アルコキシ基、
- (n) C 1 - C 6 アルケニルオキシ基、
- (o) C 1 - C 6 アルキルチオ基、
- 20 (p) C 1 - C 6 アルケニルチオ基、
- (q) C 1 - C 1 4 アリールオキシ基、
- (r) C 2 - C 7 アシル基、
- (s) C 6 - C 1 4 アリール基、
- (t) C 5 - C 1 4 ヘテロ環式基、
- 25 (u) 5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基、
- (v) カルバモイル基、

(w) C 1 - C 6 アルキル基を置換基として有するスルホニル基、および

(x) スルホンアミド基

からなる群から選ばれる 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよい。

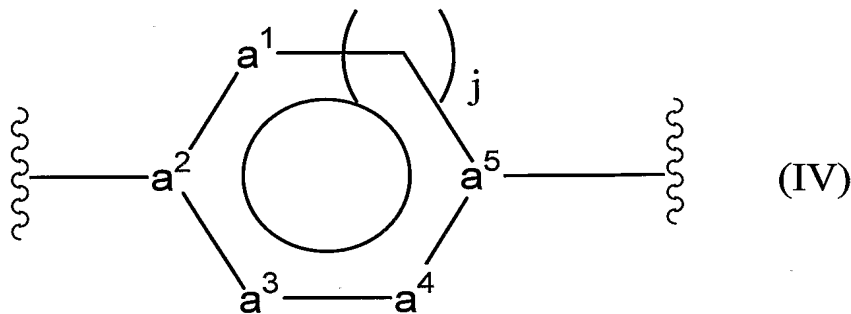
以下に、式 (I) で示される本発明に係る化合物における置換基または部
5 分構造について説明する。

T は、単結合、置換基を有していてもよい C 1 - C 4 アルキレン基、置換基を有していてもよい C 2 - C 4 アルケニレン基、または置換基を有していてもよい C 2 - C 4 アルキニレン基を示す。

これらのうちでも、T としては、単結合または置換基を有していてもよい
10 C 1 - C 4 アルキレン基が好ましく、置換基を有していてもよい C 1 - C 4 アルキレン基のうちでは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、1, 1 - ジメチルエチレン基、2 - メチルエチレン基等が好ましい。

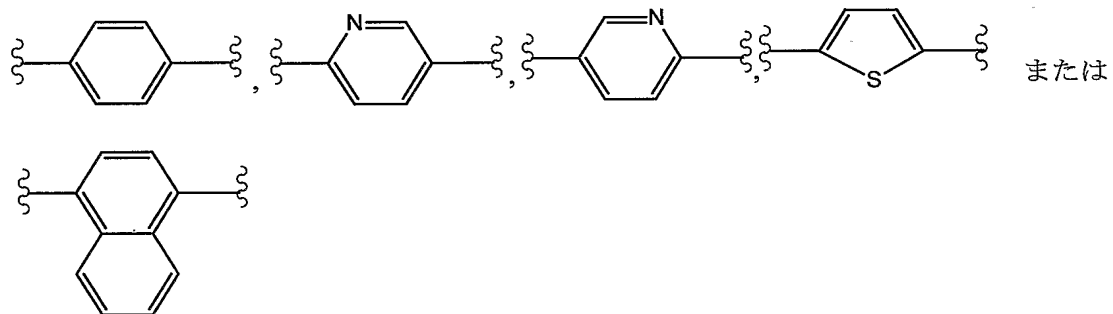
A は、単結合、置換基を有していてもよい二価の 5 ~ 14 員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリーレン基、置換基を有して
15 いてもよい二価の C 3 - C 14 炭素環式基、または置換基を有していてもよい C 6 - C 14 アリーレン基を示す。

これらのうちでも、A としては、単結合、置換基を有していてもよい二価の 5 ~ 6 員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリーレン基、置換基を有していてもよい二価の 5 ~ 6 員炭素環式基、または置換
20 基を有していてもよいフェニレン基が好ましい。ここで、置換基を有していてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリーレン基または置換基を有していてもよいフェニレン基は、該ヘテロアリーレン基またはフェニレン基を構成する環が、下記式 (IV)



(式中、j は0または1を示し、 a^1 、 a^3 、および a^4 はそれぞれ独立して $-\text{CH}=-$ 、 $-\text{N}=-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{O}-$ を示し、 a^2 および a^5 は $>\text{C}=-$ を示す。)で表される構造であるのが好ましく、具体的には、下式

5



で表される構造がより好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニレン基が好ましい。

- 10 ここで、Aが環式基であって、「置換基を有していてもよい」場合、当該「置換基」としては、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、C3-C8シクロアルキル基、C1-C6アルコキシ基、またはトリフルオロメチル基が好ましく、ハロゲン原子がより好ましく、特にフッ素原子が好ましい。

- Yは、 $-(\text{CH}_2)_1-\text{V}-(\text{CH}_2)_k-$ {Vは、単結合、 $-(\text{CR}^f\text{R}^g)$
 15 $_{\text{g}}-$ 、 $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_{\text{g}}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c-$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}$

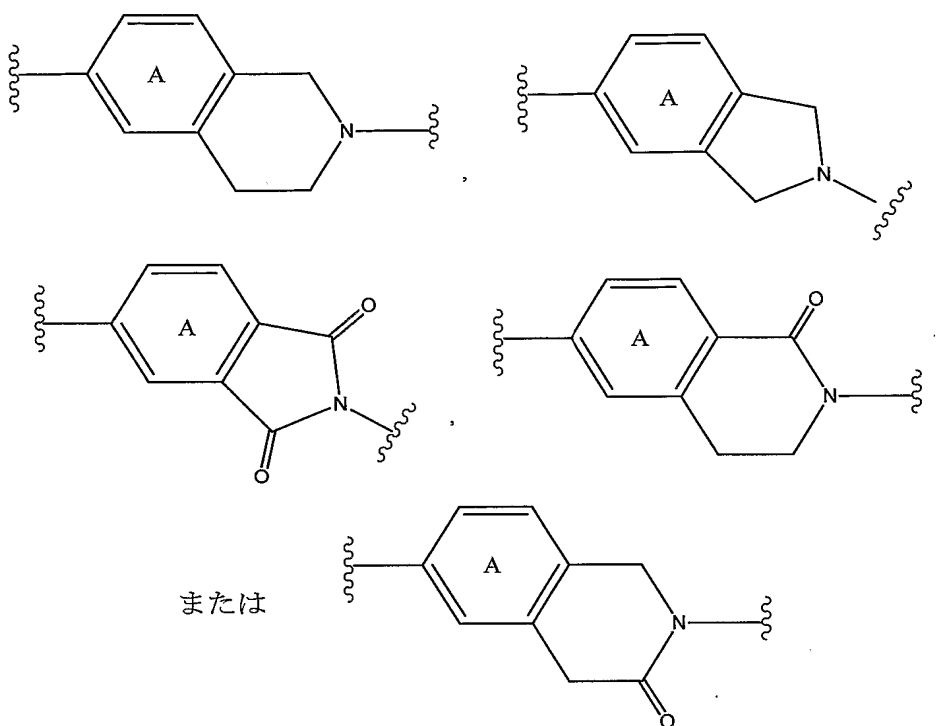
- $\text{H}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^\circ-$ 、 $-\text{NR}^\circ-$
 $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^\circ-$ 、 $-\text{NR}^\circ-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、または
 $-\text{OC}(=\text{O})-\text{NR}^\circ-$ (R° は、水素原子、置換基を有していてもよいC
 1-C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2-C 6アルケニル基、
 5 置換基を有していてもよいC 2-C 7アシル基、置換基を有していてもよい
 C 6-C 14アリール基、置換基を有していてもよい5~14員ヘテロアリ
 ール基、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキル基、もしくは
 置換基を有していてもよい5~14員ヘテロ環式基を示すか、またはAが単
 結合以外である場合、 R° は、Aと一緒にヘテロ原子を1~2個含む
 10 5~8員環を形成してもよい。 R^f および R^g はそれぞれ独立して、水素原子、
 水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を
 有していてもよいC 1-C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2-
 C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1-C 6アルコキシ基、置
 換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC 1-C 6ア
 15 ルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキル基、置
 換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有し
 ていてもよいC 3-C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよい
 C 6-C 14アリール基、または置換基を有していてもよい5~14員ヘテ
 ロアリール基を示し、 g は0~2の整数を示す。)を示し、 l および k はそれ
 20 ぞれ独立して0~6の整数を示すが、 l と k との和は0~6の整数である。}
- を示す。

- これらのうちでも、 Y としては、 $-(\text{CH}_2)_l-\text{V}-(\text{CH}_2)_k-$ (l お
 よび k は0~2の整数を示すが、 l と k との和は0~2の整数であり、 V は、
 単結合、 $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_g-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^\circ-$ 、または
 25 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^\circ-$ (g 、 R^f 、 R^g 、および R° は前記1記載の定義と同
 じである。)を示す。}が好ましく、さらに、単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)$

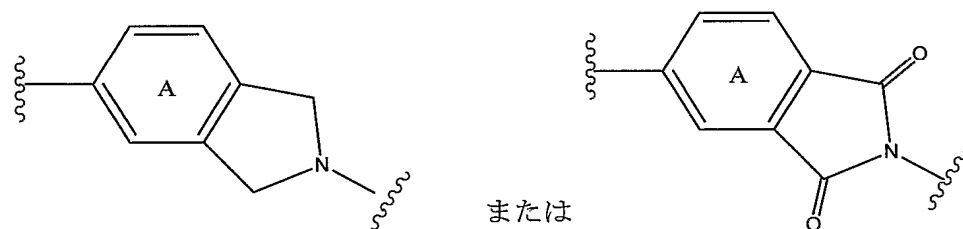
- $_2$ —、—O—、—C(=O)—、—CH₂—NR[°]—、—(CH₂)₂—NR[°]—、—NR[°]—、または—C(=O)—NR[°]—(R[°]は前記の定義と同じである。)である場合がより好ましい。ここで、R[°]としては、水素原子、下記置換基 a 群から選択される置換基を有していてもよいC1—C6アルキル基、
- 5 下記置換基 a 群から選択される置換基を有していてもよいC2—C7アシル基、または下記置換基 a 群から選択される置換基を有していてもよいC3—C8シクロアルキル基であるのが好ましく、さらに、水素原子、メチル基、エチル基、2-フルオロエチル基、2-ベンジルオキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、シクロプロピルメチル基、
- 10 2-メトキシエチル基、n-プロピル基、またはi s o-プロピル基であるのがより好ましく、特にエチル基または2-ヒドロキシエチル基が好ましい。

- 置換基 a 群：水酸基、ハロゲン原子、C1—C6アルキル基、C3—C8シクロアルキル基、C1—C6アルコキシ基、C6—C14アリールC1—C6アルコキシ基
- 15

- また、上記の通り、「Aが単結合以外である場合、R[°]は、Aと一緒になってヘテロ原子を1～2個含む5～8員環を形成してもよい」が、これは、A
- 20 が環式基である場合、R[°]がAの環上の原子と結合してヘテロ原子を1～2個含む5～8員環（置換基を有していてもよく、飽和であっても、部分飽和であっても、不飽和であってもよい。）を形成することを意味し、例えば、部分構造—A—Y—が、下式



で表される部分構造である場合が挙げられ、これらのうちでも、下式で表される部分構造である場合が好ましい。



5

Zは、 $-(CH_2)_1-$ 、 $-V'-$ 、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-$ { V' は、単結合、 $-(C R^{f'} R^{g'})_g-$ 、 $-$ 、 $-(C R^{f'} R^{g'})_g-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{o'}-$ 、 $-NR^{o'}SO_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH_2-O-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{o'}-$ 、 $-NR^{o'}-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^{o'}-$ 、 $-NR^{o'}-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-NR^{o'}-$ ($R^{o'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有して

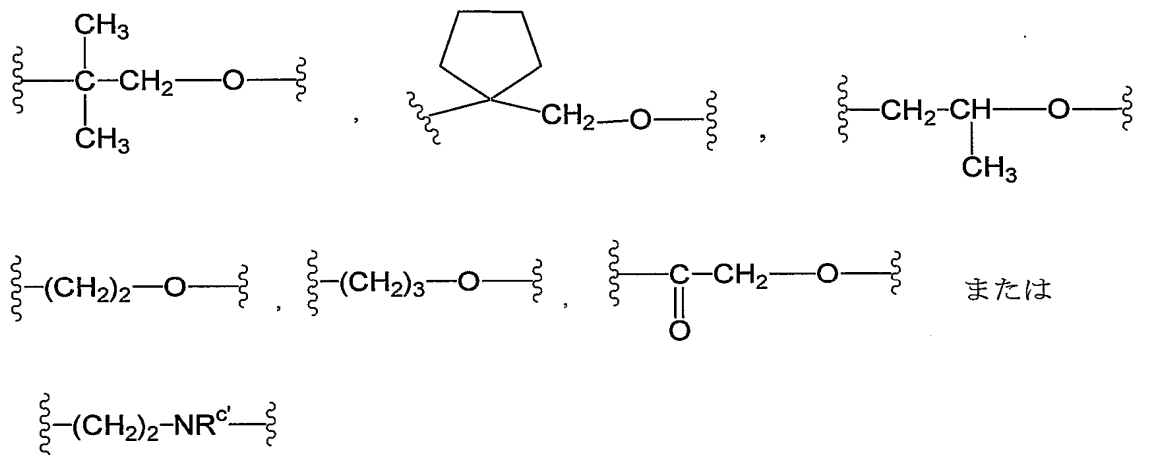
10

いてもよいC 2－C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 2－C 7
 アシル基、置換基を有していてもよいC 6－C 14アリール基、置換基を有
 していてもよい5～14員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC
 3－C 8シクロアルキル基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員
 5 ヘテロ環式基を示す。 $R^{f'}$ および $R^{g'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、水酸
 基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基、置換基を有し
 ていてもよいC 1－C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2－C 6
 アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルコキシ基、置換基
 を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルキ
 10 ルチオ基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキル基、置換基
 を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有してい
 てもよいC 3－C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 6
 －C 14アリール基、または置換基を有していてもよい5～14員ヘテロア
 リール基を示すか、または $R^{f'}$ と $R^{g'}$ とはともに一緒になって、 $R^{f'}$ およ
 15 び $R^{g'}$ が結合している炭素原子と5～6員のスピロ環を形成してもよく、 g'
 は0～2の整数を示す。)を示し、 l' および k' はそれぞれ独立して0～6
 の整数を示すが、 l' と k' との和は0～6の整数である。}を示す。

これらのうちでも、Zとしては、単結合または $-(CH_2)_{l'}-V'-(CH_2)_k-$ 、 $\{l'$ および k' は0～3の整数を示すが、 l' と k' との和は
 20 0～3の整数であり、 V' は、単結合、 $-(CR^{f'}R^{g'})_g-$ 、 $-CH_2-O-$ 、
 $-O-$ 、 $-C(=O)-CH_2-O-$ 、または $-NR^{o'}-(g', R^{o'}, R^{f'},$
 $および $R^{g'}$ は前記に記載の定義と同じである。)を示す。}が好ましい。$

また、ZとTとが一緒になって部分構造 $-T-Z-$ を形成するが、該部分
 構造としては、単結合または $-T-V'-$ 、 $\{T$ は、単結合またはC 1－C 4
 25 アルキレン基を示し、 V' は、単結合、 $-(CR^{f'}R^{g'})_g-$ 、 $-CH_2-O-$
 $-O-$ 、 $-C(=O)-CH_2-O-$ 、または $-NR^{o'}-(g', R^{o'},$

R^{f'}、およびR^{g'}は前記に記載の定義と同じである。)を示す。}が好ましく、単結合、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、下式

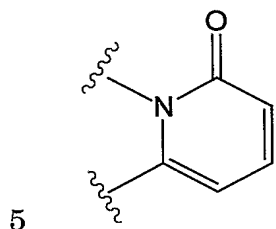


5

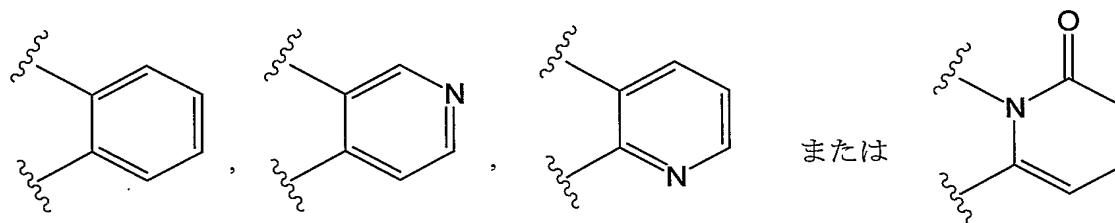
で表される部分構造がより好ましい。

- 環Gは、ヘテロ原子を有していてもよい5～6員環と縮合していてもよい、フェニレン基、二価のC5-C6炭素環式基、5～6員ヘテロアリーレン基、または二価の5～6員ヘテロ環式基を、Q¹およびQ²とともに示し、Q¹およびQ²は、それぞれ独立して炭素原子または窒素原子を示し、具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン等の5～6員の飽和もしくは不飽和の炭素環式基、ピロリジン、イミダゾリジン、ピロリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン等の5～6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環式基、ベンゼン、またはピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール等の5～6員のヘテロアリール等の二価の基が挙げられる。また、前記5～6員環は縮合することにより、例えば、ベンゾジオキソール等のヘテロ原子を含んでいてもよい8～14員の二環性もしくは三環性の縮合環を形成してもよい。

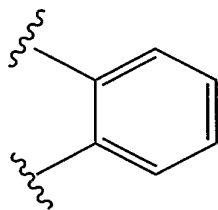
これらのうちでも、環Gは、 Q^1 および Q^2 とともに、フェニレン基、ピリジレン基、ピペリジレン基、チエニレン基、シクロヘキシレン基、または下式



で表される基を示す場合が好ましく、下式



で表される基で示す場合がより好ましく、下式



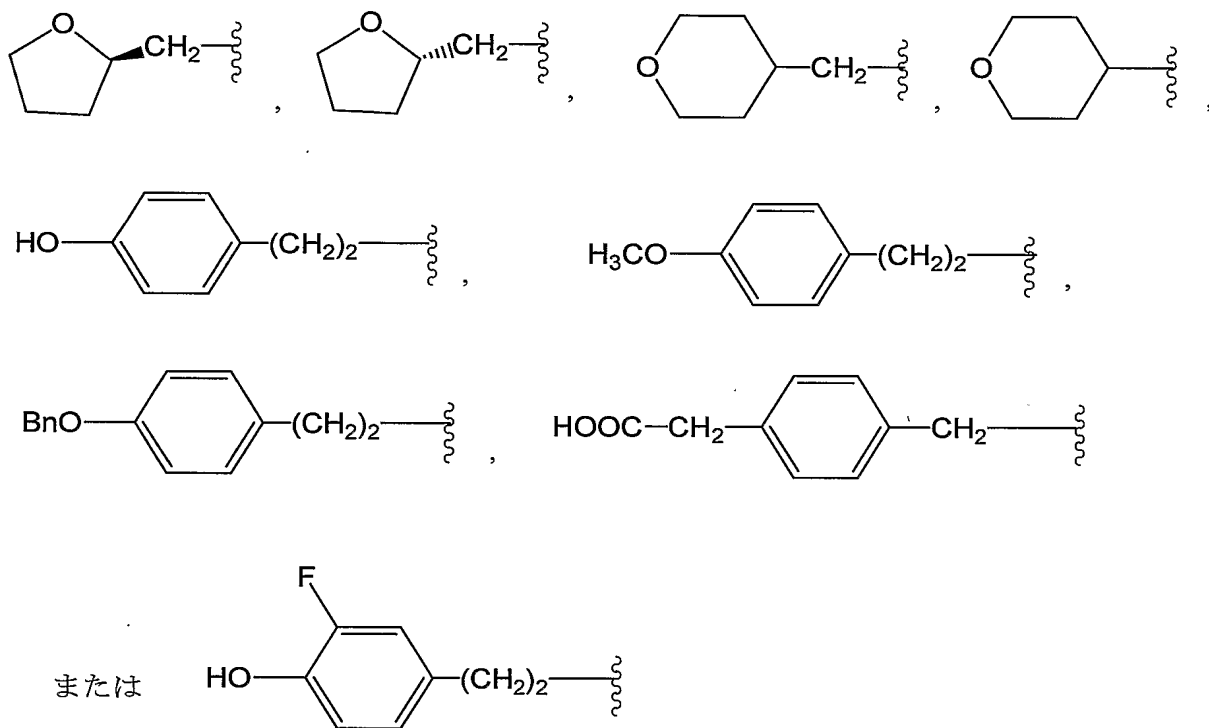
で表される基を示す場合がさらに好ましい。

- 15 R^a および R^b は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルキニル基、置換基を有してい

てもよいC 3－C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 6－C 1 4アリール基、置換基を有していてもよい5－1 4員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい5～1 4員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC 6－C 1 4アリールアルキル基、置換基を有していてもよい5～1 4員ヘテロアリールアルキル基、もしくは置換基を有していてもよいC 1－C 6アルコキシ基を示すか、またはR^aおよびR^bが互いに結合する場合には、R^aおよびR^bに隣接している窒素原子とともに置換基を有していてもよい4～1 0員の単環、二環、もしくはスピロ環を形成してもよく、またはR^aおよび／またはR^bがTと結合する場合には、R^aおよびR^bが結合している窒素原子とともに置換基を有していてもよい5～1 0員の単環もしくは二環を形成してもよく、またはT、Z、AおよびYがいずれも単結合の場合は、R^aまたはR^bが、環Gを構成する原子と結合して縮合環を形成してもよい。

ここで、「R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2－C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 2－C 6アルキニル基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 6－C 1 4アリール基、置換基を有していてもよい5－1 4員ヘテロ環式基、置換基を有していてもよい5～1 4員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC 6－C 1 4アリールアルキル基、置換基を有していてもよい5～1 4員ヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルコキシ基、もしくは置換基を有していてもよいC 2－C 7アシル基を示す」場合に、R^aおよびR^bは、具体的には、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、n－プロピル基、i s o－プロピル基、n－ブチル基、i s o－ブチル基、t e r t－ブチル基、ベンジル基、フェネチル基、シクロプロピルメチル基、2－フルオロエチル基、2－メトキシエチル基、3－メトキシプロピル基、2－メチルチオエチル基、2－エトキシエチル基、

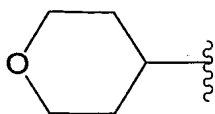
2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、アリル基、フェニル基、tert-ブトキシカルボニル基、下式



5

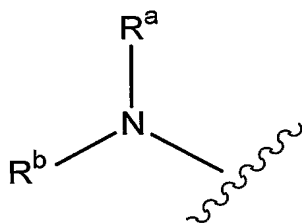
で表される基等であることが好ましい。さらに、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、フェネチル基、シクロプロピルメチル基、2-フルオロエチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-メチルチオエチル基、2-エトキシエチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、アリル基、フェニル基、または下式

10

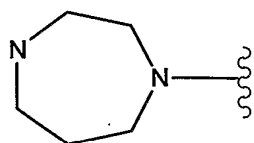
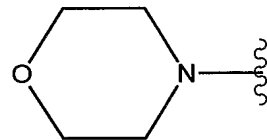
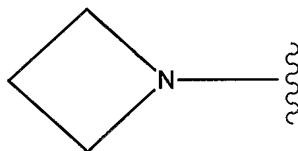
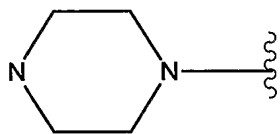
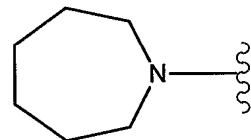
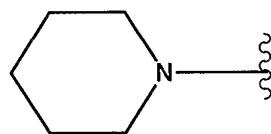
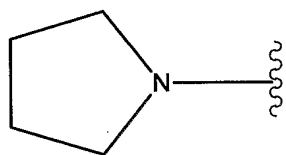


で表される基がより好ましい。

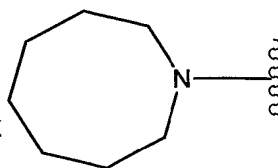
- また、「 R^a および R^b が互いに結合する場合には、 R^a および R^b に隣接している窒素原子とともに置換基を有してもよい4～10員の単環、二環、もしくはスピロ環を形成してもよく」という場合に、式(I)における下記部分構造



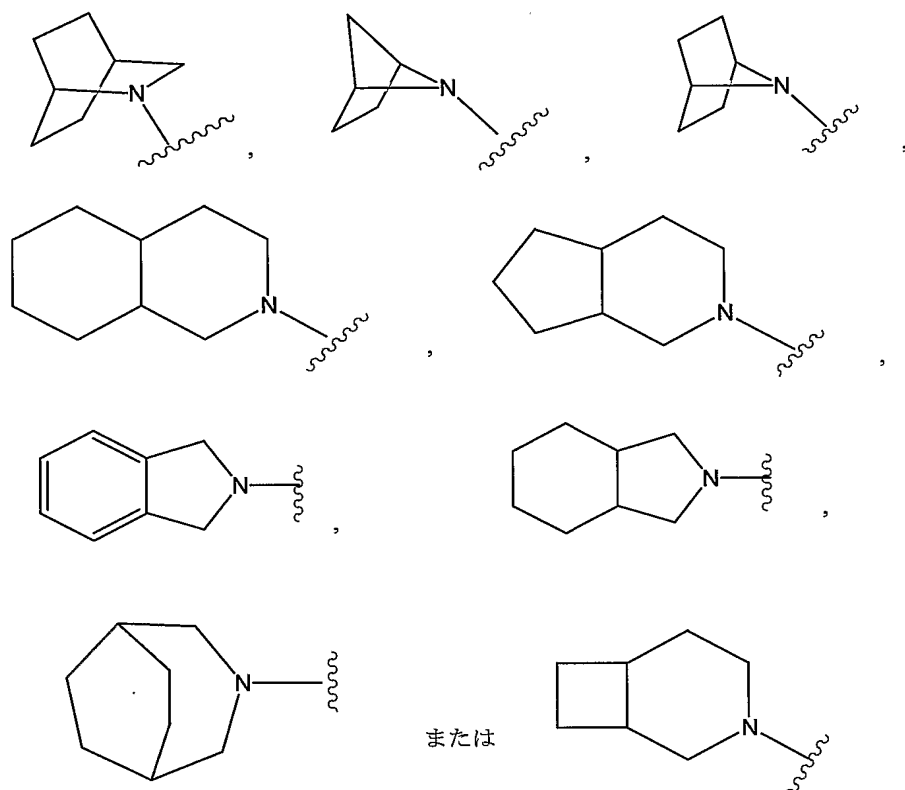
- 10 が形成しうる環としては、例えば、下式



または



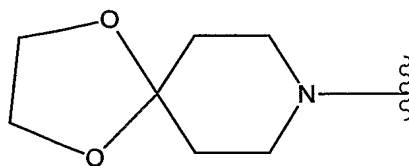
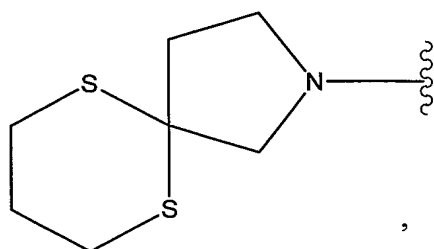
で表される 4～8 員の単環（置換基を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよく、さらに 1～2 のヘテロ原子を含んでもよい）、または、例えば、下式



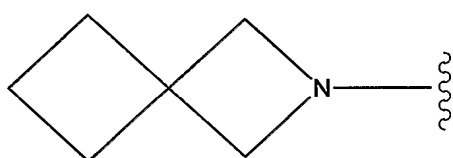
5

で表される 6～10 員の二環（置換基を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよく、さらに 1～2 のヘテロ原子を含んでもよい。）、または、例えば、下式

44

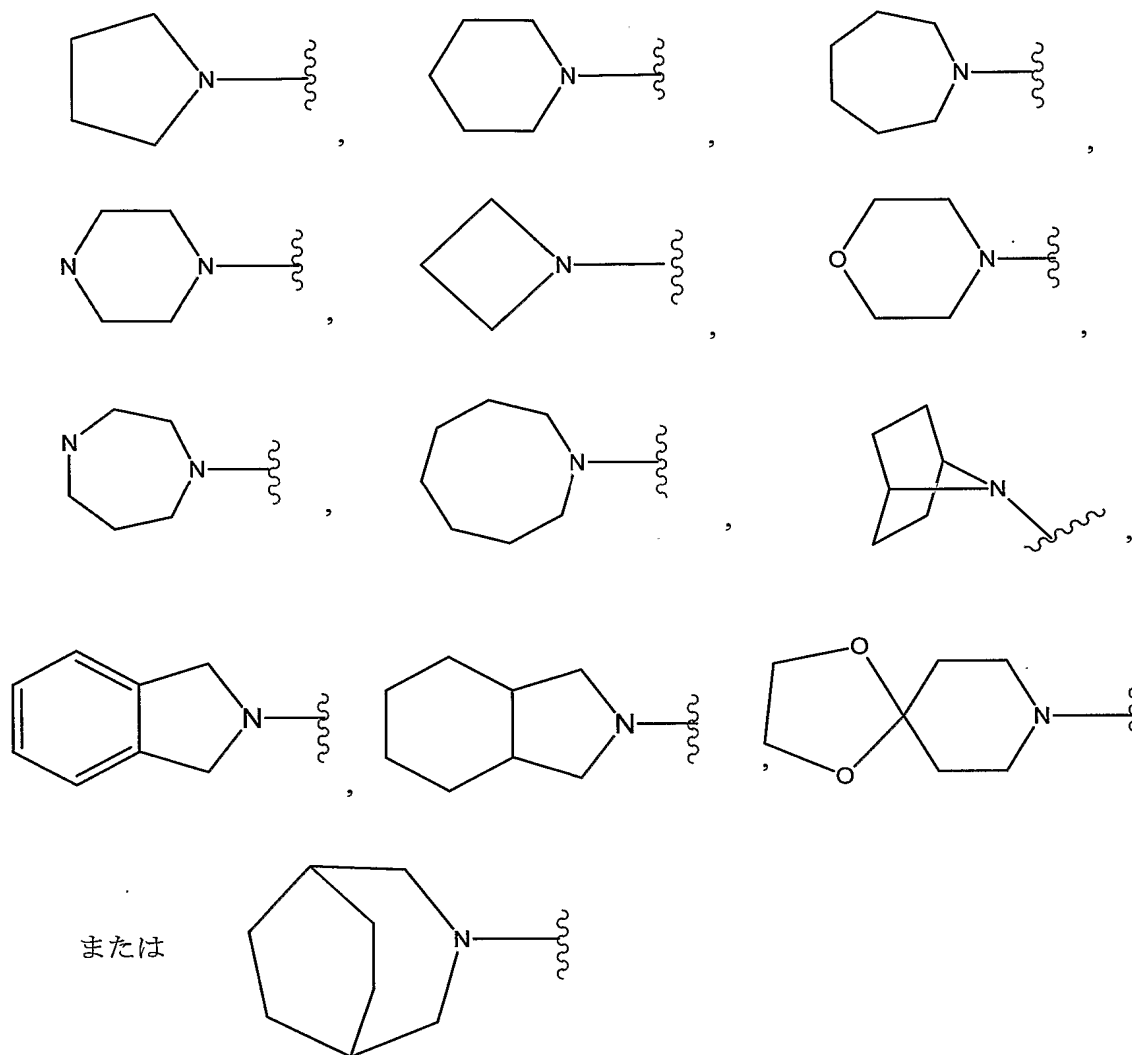


または



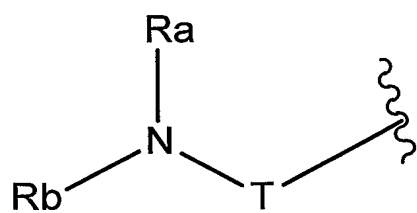
5 5 表される7～10員スピロ環（置換基を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよく、さらに1～2のヘテロ原子を含んでもよい。）が挙げられる。

これらのうちでも、下式

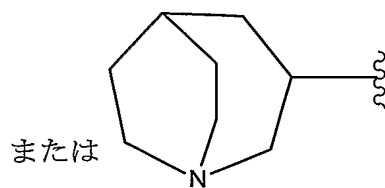
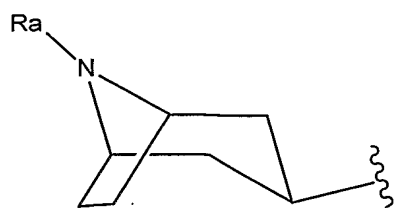
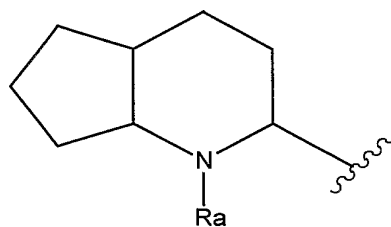
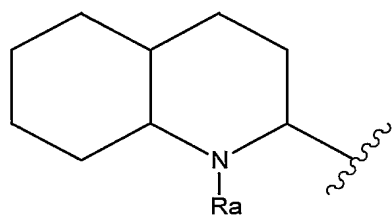
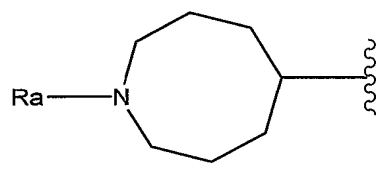
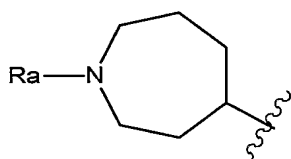
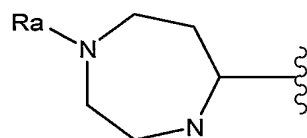
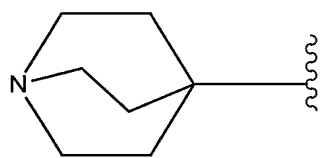
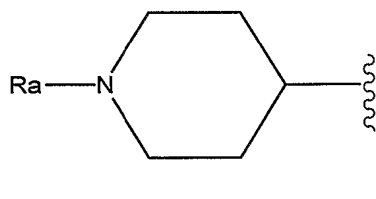
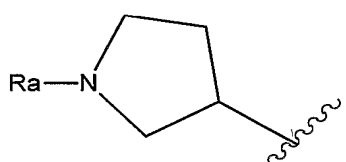


で表される部分構造が好ましい。なお、形成される環上原子において、置換基を1ないし5個有していてもよく、好ましい置換基としてはC 1～C 6アルキル基、水酸基等が挙げられる。

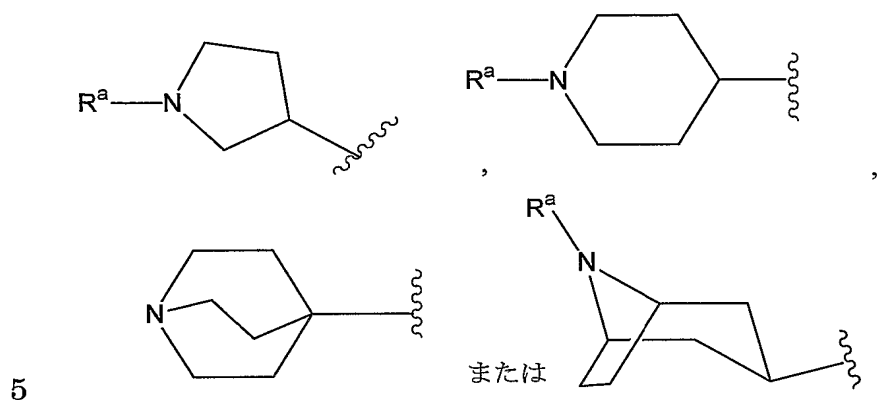
また、「R^aおよび／またはR^bがTと結合する場合には、R^aおよびR^bが結合している窒素原子とともに置換基を有していてもよい5～10員の単環もしくは二環を形成してもよく、」という場合、式(I)における下記部分構造



が形成しうる環としては、例えば、下式



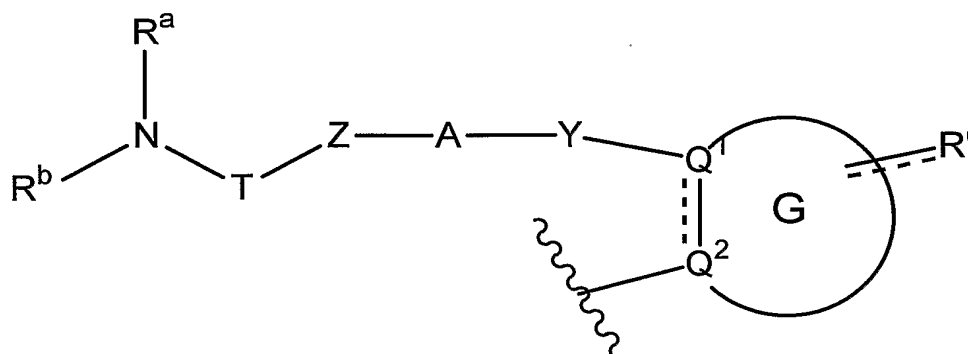
で表される 5～10 員の単環もしくは二環（いずれも置換基を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよく、さらに 1～2 のヘテロ原子を含んでもよい。）が挙げられ、好ましくは、



で表される部分構造である。

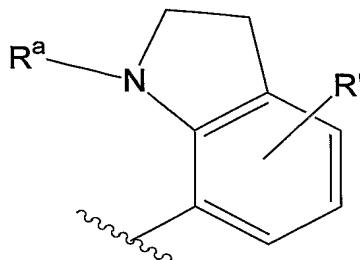
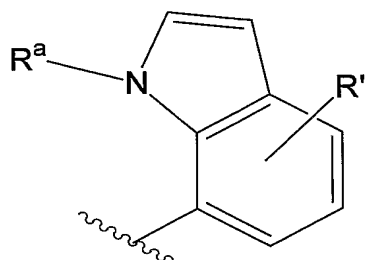
また、「T、Z、AおよびYがいずれも単結合の場合は、 R^a または R^b が、環Gを構成する原子と結合して縮合環を形成してもよい」という場合、式(I)

10 における下記部分構造

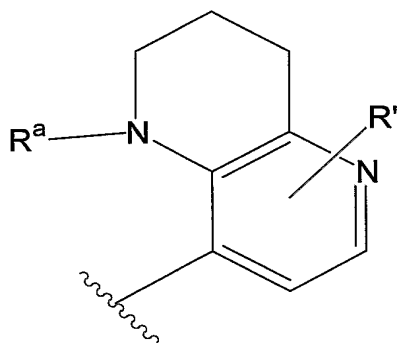


15 が形成しうる環としては、置換基を有してもよく、環の一部が飽和であつても不飽和であつてもよく、1～2のヘテロ原子を有してもよい5～8員環が

挙げられ、具体的には、下式



または



5 で表される部分構造が挙げられる。

これらのうちでも、 R^a が、下記置換基 b 群から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基または下記置換基 b 群から選択される 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C 3 - C 8 シクロアルキル基であることが好ましい。

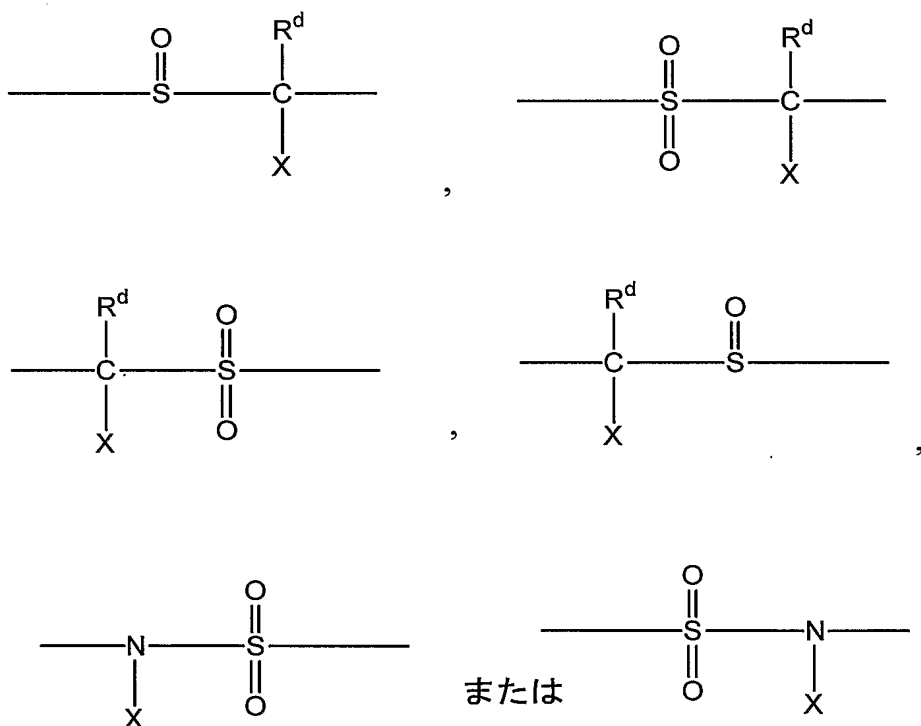
10

置換基 b 群：ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、C 6 - C 14 アリール基、水酸基、C 1 - C 6 アルコキシ基、5 ~ 14 員ヘテロ環式基

15

Wは、単結合、 $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $-CHX-(CR^dR^e)_f$

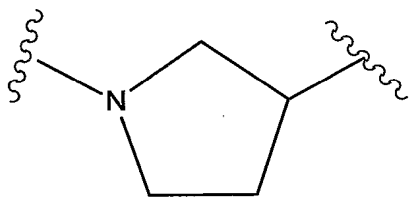
$\text{—}, -\text{CR}^{\text{d}}=\text{CX—}, -\text{CX}=\text{CR}^{\text{d}}\text{—}, -\text{C}\equiv\text{C—}, -(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{f}}\text{—}$
 $\text{NX—}, -\text{NX—}(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{f}}\text{—}, -\text{NR}^{\text{d}}-\text{CHX—}, -\text{CHX}-\text{NR}^{\text{d}}$
 $\text{—}, -\text{N}=\text{CX—}, -\text{CX}=\text{N—}, -\text{C}(=\text{O})-\text{CR}^{\text{d}}\text{X—}, -\text{CR}^{\text{d}}\text{X}-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{—}, -\text{C}(=\text{O})-\text{NX—}, -\text{NX}-\text{C}(=\text{O})\text{—}, -\text{S}-\text{CR}$
 $\text{dX—}, -\text{CR}^{\text{d}}\text{X}-\text{S—}, -\text{S}-\text{NX—}, -\text{NX}-\text{S—}, -\text{O}-\text{NX—}, -$
 $\text{NX}-\text{O—}, -\text{O}-\text{CR}^{\text{d}}\text{X—}, -\text{CR}^{\text{d}}\text{X}-\text{O—}, -\text{CR}^{\text{d}}\text{X—}, \text{もしくは}$
 下式



10

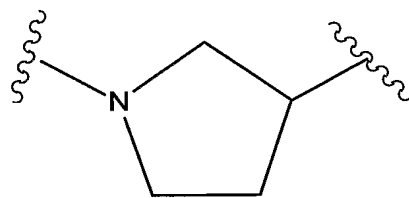
(R^dおよびR^eはそれぞれ前記R^fおよびR^gと同義であり、Xは水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC₁－C₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂－C₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₁－C₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁－C₆ア

- ルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC6-C14アリール基、または置換基を有していてもよい5~14員ヘテロアリール基を示し、fは前記gと同義である。)で表される群のいずれかの基、または下式



で表される基を示す。

- これらのうちで、Wとしては、単結合、 $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $CHX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^d=CX-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CX-$ (R^d 、 R^e 、Xおよびfは前記の定義と同じである。)、または下式



で表される基が好ましい。

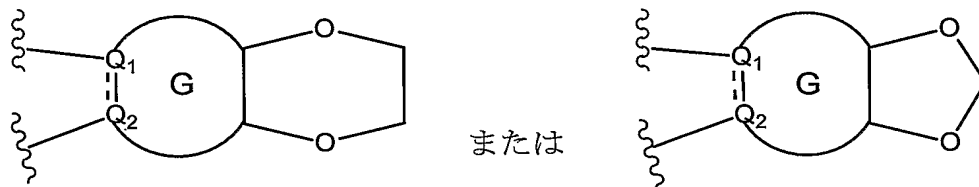
- R' は、1~4個のそれぞれ独立した水素原子、酸素原子、硫黄原子、水酸基(さらに保護基で保護されていてもよい。)、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、置換基を有していても

よいC 3-C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2-C 7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2-C 7アシル基、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 6-C 14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5~14員ヘテロアリール基を示すか、またはR' が2~4個の場合にはR' が互いに結合して置換基を有していてもよい5~8員環を形成してもよく、またはWが $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $-CHX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^d=CX-$ 、 $-CX=CR^d-$ 、 $-(CR^dR^e)_f-NX-$ 、 $-NX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-NR^d-CHX-$ 、 $-CHX-NR^d-$ 、 $-N=$
 10 $CX-$ 、 $-CX=N-$ 、 $-C(=O)-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NX-$ 、 $-NX-C(=O)-$ 、 $-S-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-S-$ 、 $-S-NX-$ 、 $-NX-S-$ 、 $-O-NX-$ 、 $-NX-O-$ 、 $-O-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-O-$ 、もしくは $-CR^dX-$ のいずれかを示す場合には、R' はXと一緒になってヘテロ原子を1~2個含んでいてもよい、置換基を有してもよい5~8員環を形成してもよい。

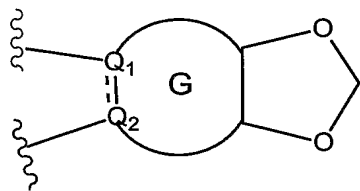
ここで、R' が、「1~4個のそれぞれ独立した水素原子、酸素原子、硫黄原子、水酸基（さらに保護基で保護されていてもよい。）、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC 1-C 6アルキル基、置換基を有していてもよいC 2-C 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC 1-C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC 1-C 6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2-C 7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC
 20 2-C 7アシル基、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 6-C 14アリール基、もしくは置換基

- を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示す」場合に、水素原子、水酸基（さらに保護基で保護されていてもよい。）、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基（2個のアルコキシ基が結合して、5～6員環を形成してもよい）、または置換基を有していてもよいC2-C7アルキルカルボニルオキシ基が好ましく、さらに、水素原子、水酸基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、またはメトキシ基がより好ましい。

- また、「R' が2～4個の場合にはR' が互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成してもよく」とは、置換基を有していてもよく、芳香性を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよく、環上にヘテロ原子を1～2個有していてもよい環を形成してもよいことを示す。例えば、下式



- 15 で表される部分構造等が挙げられ、下式

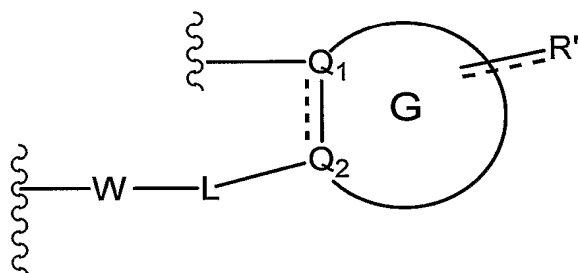


で表される部分構造が好ましい。

- また、「Wが $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $-CHX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^d=CX-$ 、 $-CX=CR^d-$ 、 $-(CR^dR^e)_f-NX-$ 、 $-NX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-NR^d-CHX-$ 、 $-CHX-NR^d-$ 、 $-N=CX-$ 、 $-CX=N-$ 、 $-C(=O)-CR^dX-$ 、 $-CR^dX-C(=O)-$ 、 $-C$
- 20

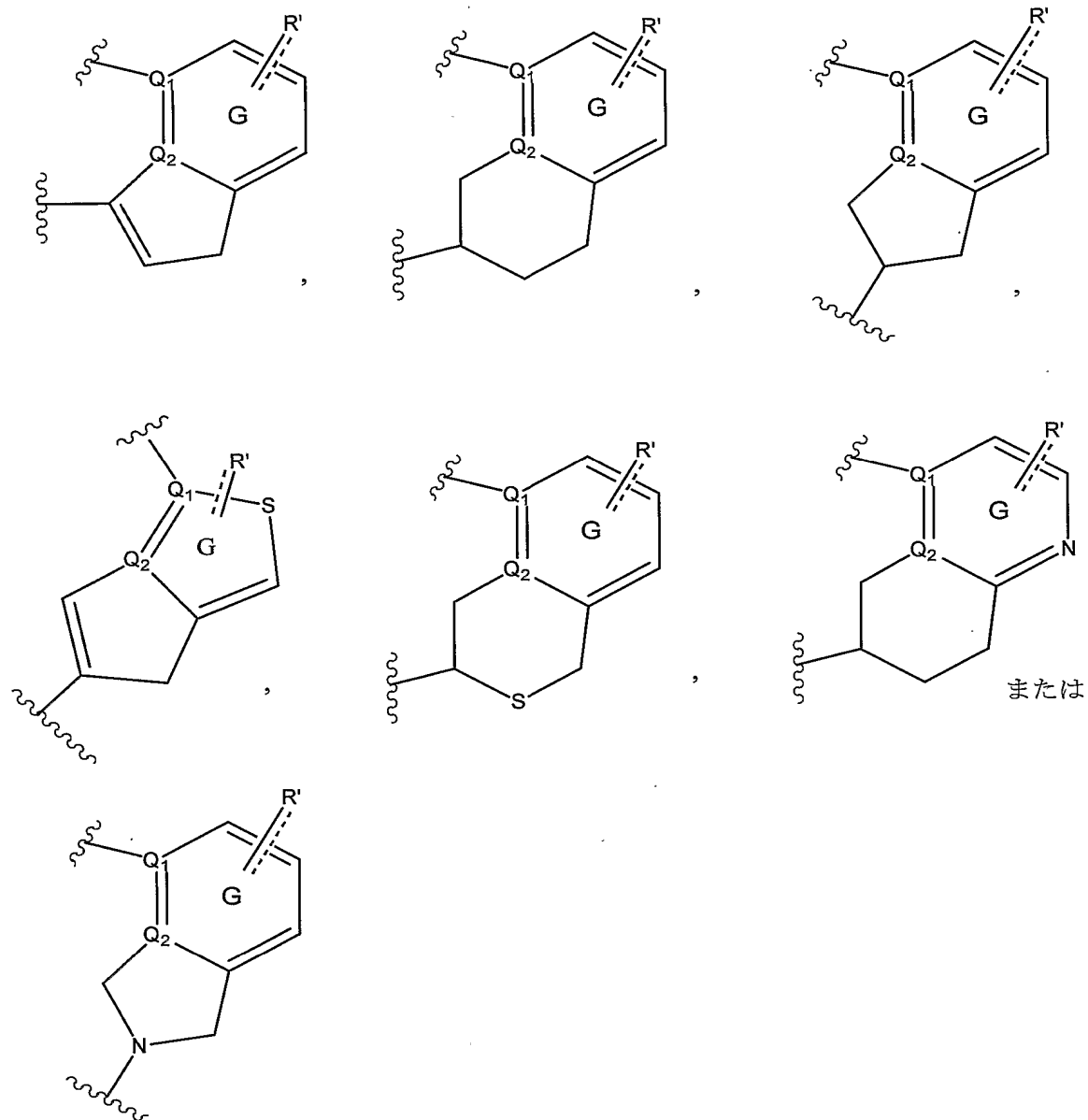
(=O) -NX-, -NX-C(=O)-, -S-CR^dX-, -CR^dX-S-, -S-NX-, -NX-S-, -O-NX-, -NX-O-, -O-CR^dX-, -CR^dX-O-, もしくは -CR^dX- のいずれかを示す場合には、R' はXと一緒にあってヘテロ原子を1~2個含んでもよい、置

- 5 換基を有してもよい5~8員環を形成してもよい」とは、環G上のR' がXと一緒にあって、環Gとともに縮合環を形成することをいう。すなわち、式(I)における下式



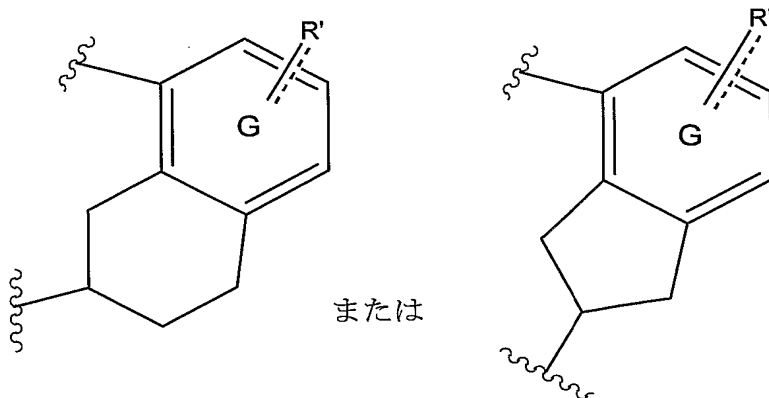
で表される部分構造においては下式

54



で表される部分構造が例示される。(該部分構造は、置換基を有していてもよく、環の構成原子として1～2個のヘテロ原子を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよい。)

これらのうち、下式



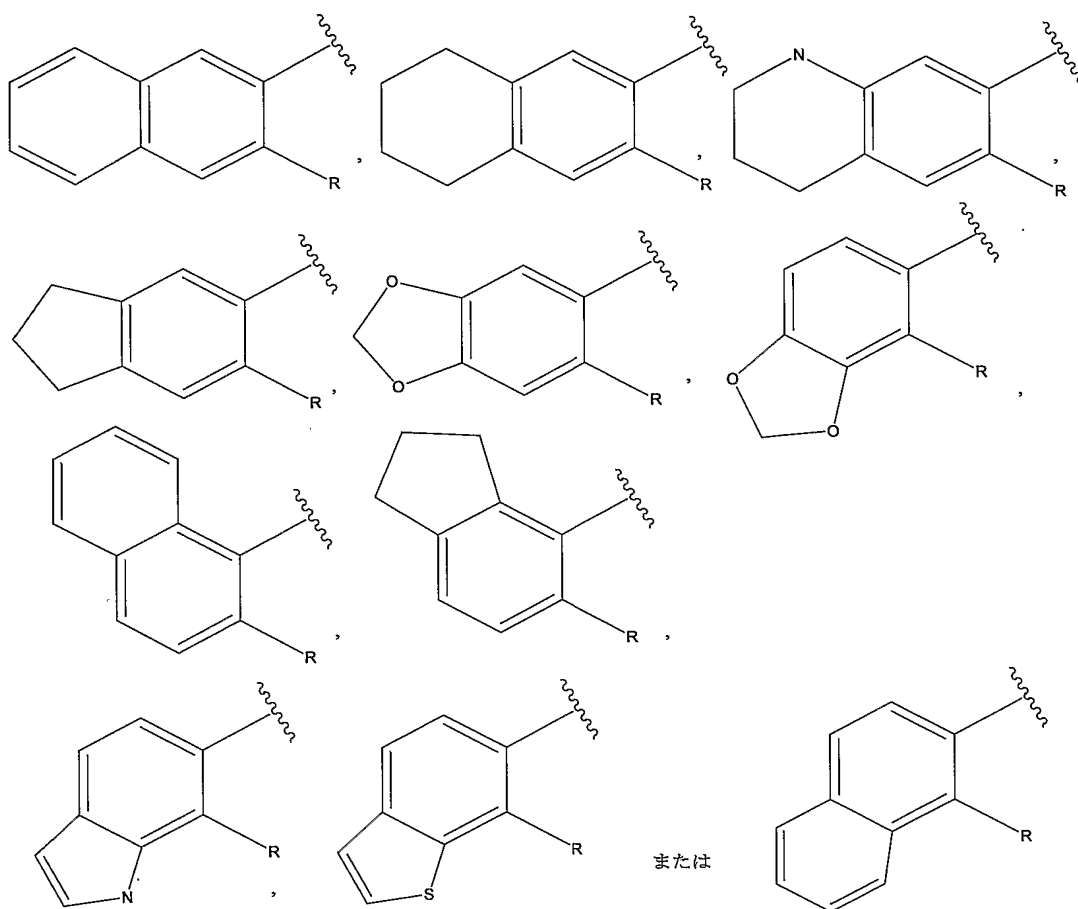
で表される構造が好ましく、これらが有していてもよい置換基としては、水酸基またはメトキシ基が好ましい。

- R' は、1～4個の、それぞれ独立した、水素原子、水酸基(さらに保護
 5 基で保護されていてもよい。)、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カル
 ボキシル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキ
 ル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有して
 いてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、
 置換基を有していてもよいC2-C7アシル基、置換基を有していてもよい
 10 C1-C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロア
 ルキル基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルオキシ基、
 置換基を有していてもよいC2-C7アルキルカルボニルオキシ基、置換基
 を有していてもよいC3-C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していて
 もよいC6-C14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～1
 15 4員ヘテロアリール基を示すか、またはR' が2～4個の場合にはR' が
 互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成してもよい。

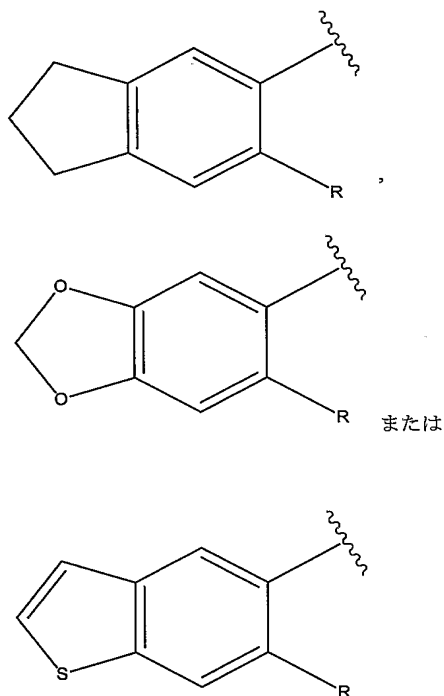
- ここで、R' が、「1～4個の、それぞれ独立した、水素原子、水酸基(さ
 らに保護基で保護されていてもよい。)、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ
 基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1-C
 20 6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基

- を有していてもよいC 1－C 6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC 2－C 7アシル基、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC 2－C 7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC 3－C 8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC 6－C 14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5～14員ヘテロアリール基を示す」場合は、水素原子、水酸基(さらに保護基で保護されていてもよい。)、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC 1－C 6アルキル基、または置換基を有していてもよいC 1－C 6アルコキシ基が好ましく、水酸基がより好ましい。

- また、「R' が2～4個の場合にはR' が互いに結合して置換基を有していてもよい5～8員環を形成してもよく」とは、置換基を有していてもよく、芳香性を有していてもよく、環の一部が不飽和であってもよく、環上にヘテロ原子を1～2個有していてもよい環を形成してもよいことを示す。例えば、



で表される部分構造で置換基を有していてもよいもの等が挙げられ、下式



で表される部分構造で、水酸基(さらに保護基で保護されていてもよい。)、オキシ基、ヒドロキシイミノ基等の置換基を有していてもよいものが好ましい。

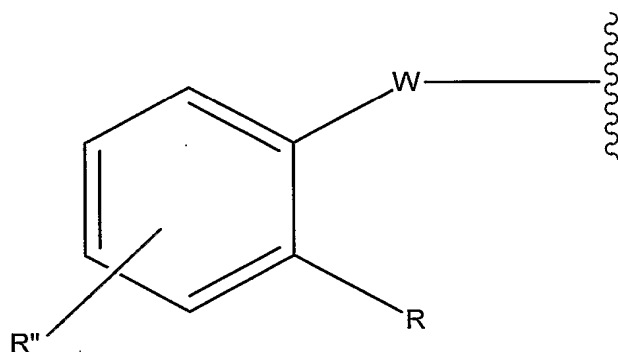
- 5 Rは、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC2-C7アシル基、置換基を有していてもよいC
- 10 1-C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC2-C7アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC6-C14アリール基、もしくは置換基を有していてもよい5~14
- 15 員ヘテロアリール基を示すか、または、Wが $-(CR^dR^e)_f-CHX-$ 、 $-CHX-(CR^dR^e)_f-$ 、 $-CR^d=CX-$ 、 $-CX=CR^d-$ 、 $-(C$

$R^d R^e)_f - NX -$, $-NX - (CR^d R^e)_f -$, $-NR^d - CHX -$, $-CHX - NR^d -$, $-N = CX -$, $-CX = N -$, $-C(=O) - CR^d X -$,
 $-CR^d X - C(=O) -$, $-C(=O) - NX -$, $-NX - C(=O) -$,
 $-S - CR^d X -$, $-CR^d X - S -$, $-S - NX -$, $-NX - S -$, $-O -$
 5 $NX -$, $-NX - O -$, $-O - CR^d X -$, もしくは $-CR^d X - O -$ の場合
 には、RはXと一緒になってヘテロ原子を1～2個含んでもよい、置換
 基を有してもよい5～7員環を形成してもよい。

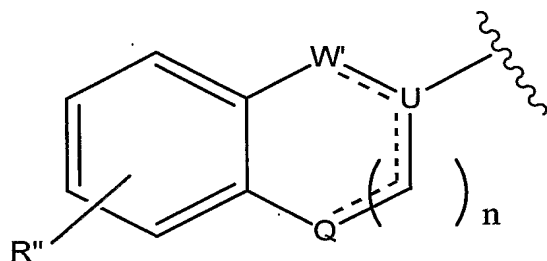
ここで、Rが、「1～4個の、それぞれ独立した、水素原子、水酸基、ハロ
 ゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、置換
 10 基を有してもよいC1～C6アルキル基、置換基を有してもよいC
 2～C6アルケニル基、置換基を有してもよいC1～C6アルコキシ基、
 置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいC2～C7
 アシル基、置換基を有してもよいC1～C6アルキルチオ基、置換基を
 有してもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有してもよい
 15 C3～C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有してもよいC2～C7
 アルキルカルボニルオキシ基、置換基を有してもよいC3～C8シクロ
 アルキルチオ基、置換基を有してもよいC6～C14アリール基、もし
 くは置換基を有してもよい5～14員ヘテロアリール基を示す」場合は、
 水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有してもよいC1～C6ア
 20 ルキル基、または置換基を有してもよいC1～C6アルコキシ基が好ま
 しく、水素原子がより好ましい。

また、「Wが $-(CR^d R^e)_f - CHX -$, $-CHX - (CR^d R^e)_f -$,
 $-CR^d = CX -$, $-CX = CR^d -$, $-(CR^d R^e)_f - NX -$, $-NX -$
 $(CR^d R^e)_f -$, $-NR^d - CHX -$, $-CHX - NR^d -$, $-N = CX -$,
 25 $-CX = N -$, $-C(=O) - CR^d X -$, $-CR^d X - C(=O) -$, $-C$
 $(=O) - NX -$, $-NX - C(=O) -$, $-S - CR^d X -$, $-CR^d X -$

- S—、—S—NX—、—NX—S—、—O—NX—、—NX—O—、—O—CR^dX—、もしくは—CR^dX—O—の場合には、RはXと一緒にあってヘテロ原子を1～2個含んでいてもよい、置換基を有してもよい5～7員環を形成してもよい」とは、RがXと一緒にあって、Rが結合しているベンゼン環とともに縮合環を形成することをいう。具体的には、式（I）における下式



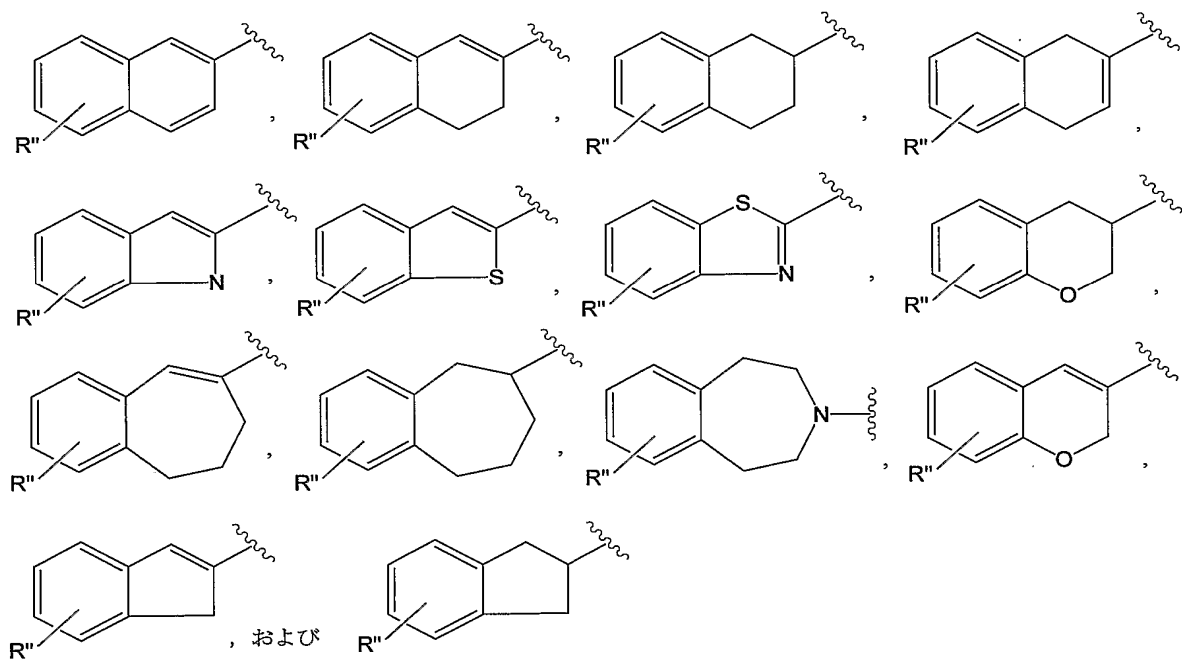
で表される部分構造が、下式



- 10 {式中、W' は、—(CR^dR^e)_f—、—CR^d=、—C(=O)—、—NR^d—、—N=、—S—、または—O—(R^dおよびR^eは前記1における定義と同義であり、fは1または2を示す。)を示し、Uは、>CR^{d'}—、>C=、または>N—(R^{d'}は前記R^dと同義である。)を示し、Qは、—(CR^{d''}R^{e''})_{f''}—、—CR^{d''}=、—C(=O)—、—NR^{d''}—、—N=、—S—、または—O—(R^{d''}およびR^{e''}は前記R^dおよびR^eと同義であり、f''は前記fと同義である。)を示し、nは、0～2の整数を示す。}
- 15 表される部分構造をとることを示し、好適な例としては下記の部分構造A群が挙

げられる。

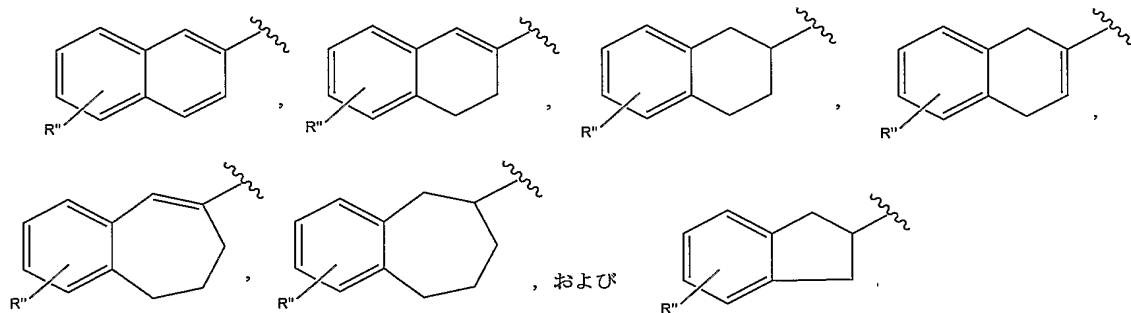
部分構造A群



5

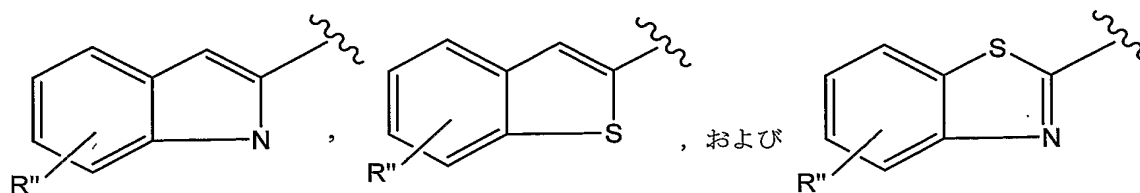
これらのうちでも、下記の部分構造B群及び部分構造群Cがより好ましい。

部分構造 B 群



10

部分構造C群

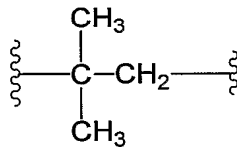


- 5 部分構造A群、B群およびC群の各部分構造におけるR'が置換しているベンゼン環に隣接する環構造がとり得る置換基はR^d、R^{d'}、R^{d''}、R^e、R^{e'}、R^{e''}であり、それらはそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、シアノ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、置換基を有していてもよいC2-C6アルケニル基、
- 10 置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC1-C6アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキルチオ基、置換基を有していてもよいC6-C14アリー
- 15 ル基、または置換基を有していてもよい5~14員ヘテロアリール基である。これらのうちでも、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、または置換基を有していてもよいC1-C6アルコキシ基が好ましく、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、またはメトキシ基がより好ましい。
- 20 Lは、単結合、置換基を有していてもよいC1-C4アルキレン基、置換基を有していてもよいC2-C4アルケニレン基、または置換基を有していてもよいC2-C4アルキニレン基を示すが、これらのうちでも、単結合またはC1-C4アルキレン基が好ましく、単結合またはC1-C2アルキレ

ン基がより好ましい。

ここで、部分構造W-Lとしては、単結合、 $-CR^dX-(CH_2)_q-$ (R^d およびXは前記の定義と同義であり、 q は0~4の整数を示す。)、 $-C\equiv C-$ 、または $-CH=CH-$ が好ましく、これらのうちでも、単結合、C1

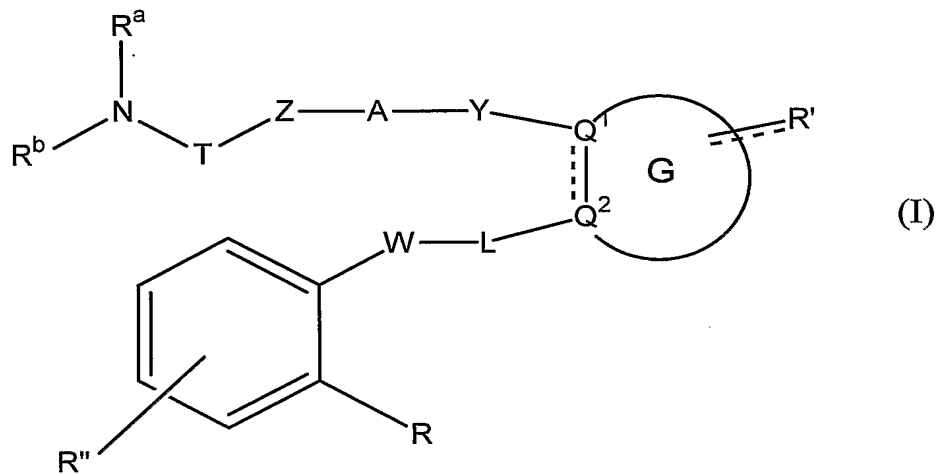
- 5 $-C_4$ アルキレン基、 $-C\equiv C-$ 、または $-CH=CH-$ がより好ましく、単結合、メチレン基、エチレン基、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-$ 、または下式



で表される基が特に好ましい。

10

式 (I)



(式中、各置換基および各部分構造は前記定義と同義である。)

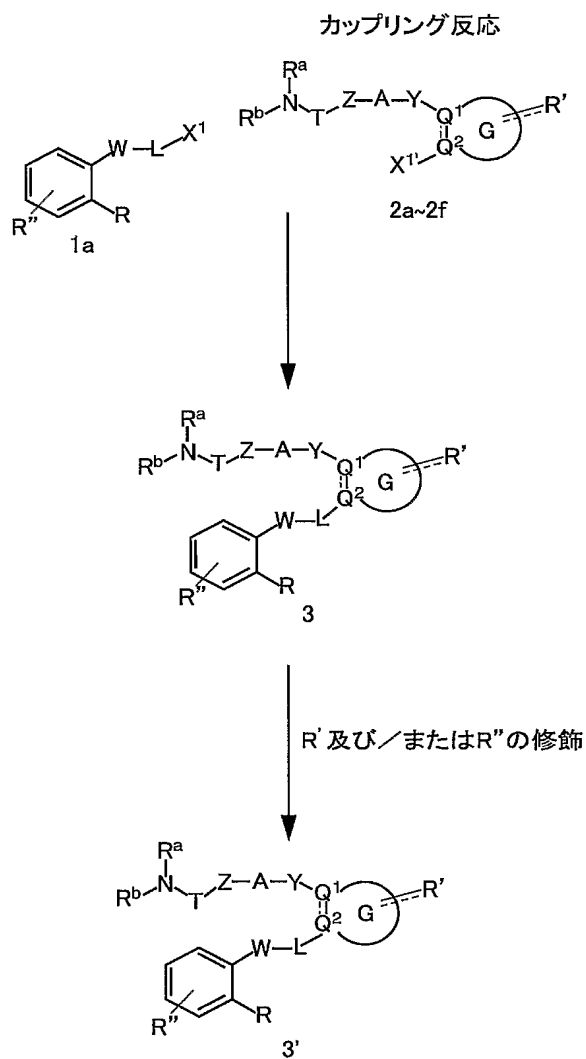
で表される本発明に係る化合物は、例えば、下記のような方法により製造されるが、これらの方法に限定されるものではない。

15

[一般的製造法 1]

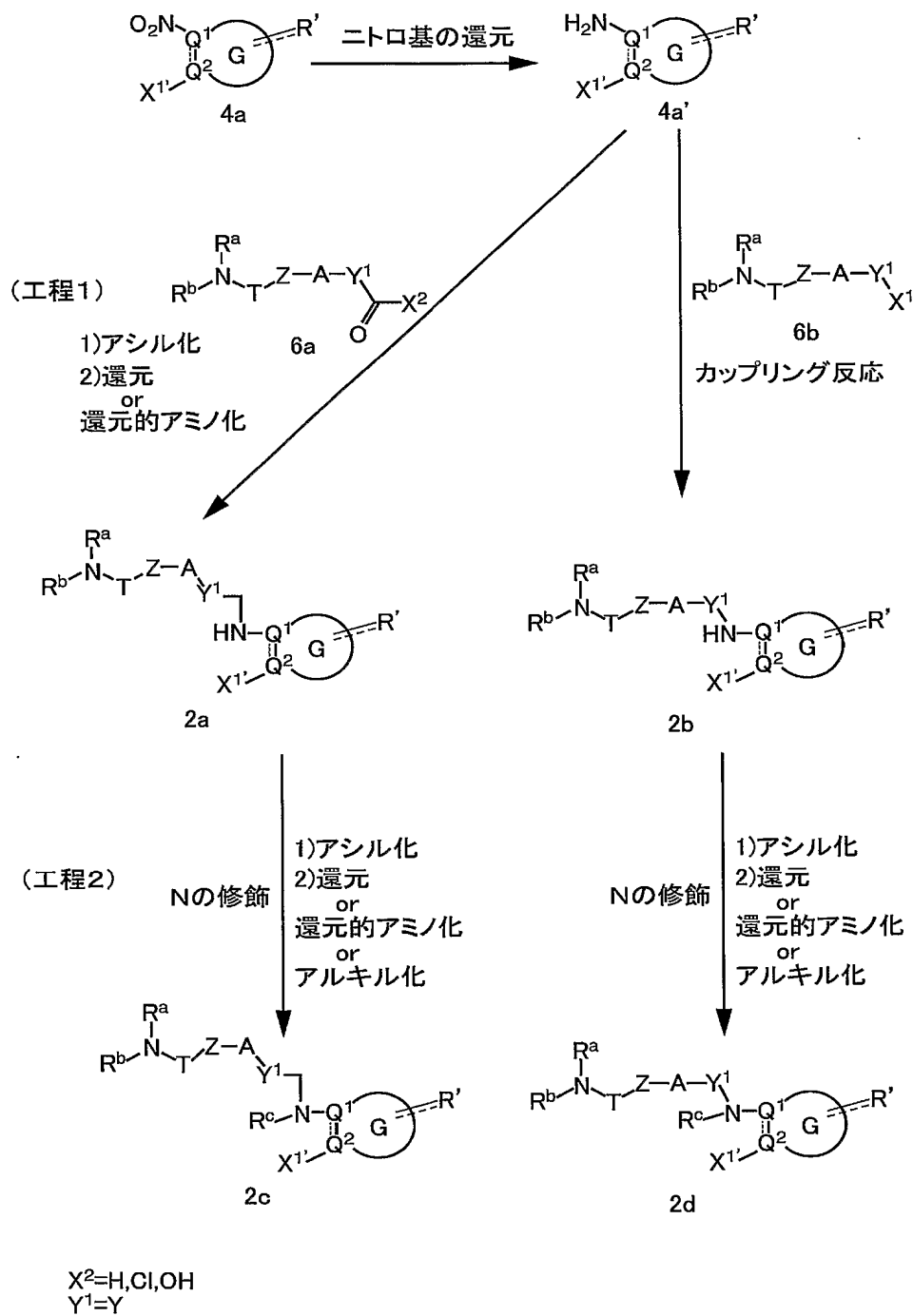
本発明に係る式 (I) で表される化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法1

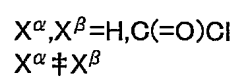
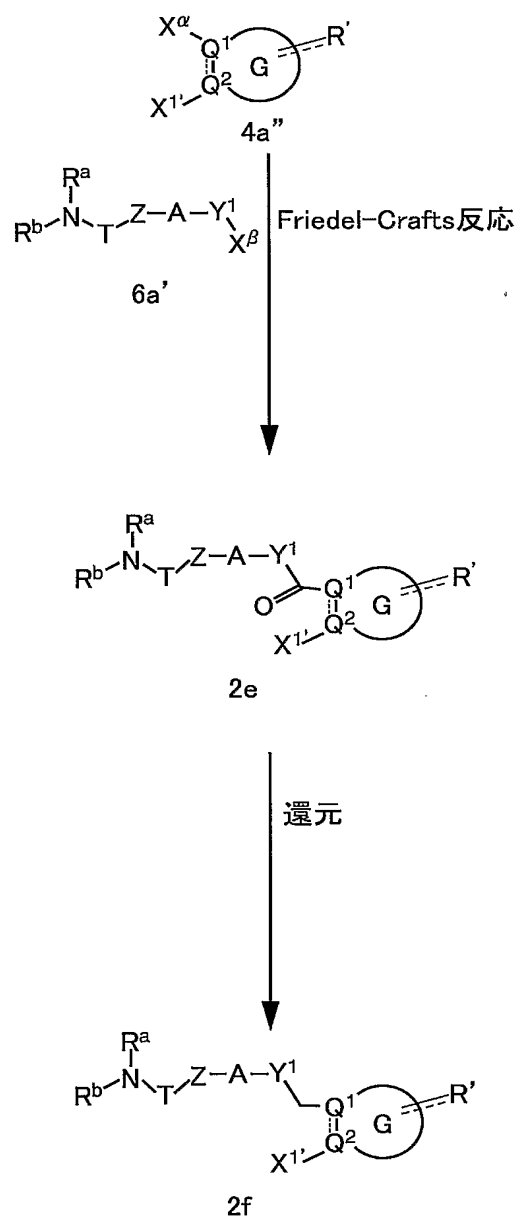


$X^1, X^1 = H, Cl, Br, I, OTf, N_2^+ X^-$ ($X^- = Cl, Br, BF_4, B(OR^1)_2, Sn(R^1)_3$)
 $R^1 = H, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu$

一般的製造法1-1 (2の合成法)



一般的製造法1-2 (2の合成法)



(式中、T、Z、A、Y、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、R、 R' 、 R'' 、W、およびLは、式(I)における定義と同意義を、 X^1 および $X^{1'}$ は水素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子、トリフレート等のスルホネート類、ジアゾニウム塩類($N_2^+X''^-$; X'' はクロリド、

5 ブロミドまたはテトラフルオロボレートである)、ボロン酸もしくはボロン酸エステル類($B(OR^1)_2$; R^1 は水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、*i*s*o*-プロピル基または n -ブチル基等の低級アルキル基である)またはトリアルキルすず類($Sn(R^1)_3$; R^1 は前記定義と同意義である)を示し、 X^2 は水素原子、塩素原子等のハロゲン原子または水酸基を示し、 Y^1 はYと同意義を、 X^a および X^b は相異なって水素原子もしくはは

10 $C(=O)Cl$ である。)

前記製造法1は化合物(1a)と一般的製造法1-1もしくは1-2で得られる化合物(2a~2f)を遷移金属触媒を用いたカップリング反応に供することにより Q^2 とLを結合させて化合物(3)とした後、 R' 及び/または R'' を修飾して、本発明にかかる化合物(3')を製造する方法である。

15 一般的製造法1-1および1-2は一般的製造法1で用いる化合物(2a~2f)を製造する方法である。

化合物(2a)もしくは化合物(2b)は、化合物(4a)のニトロ基を還元してアミノ化合物(4a')に変換した後、工程1を行って得ることができる。即ち、工程1で化合物(2a)を製造する方法としては、化合物(4a')

20 をカルボン酸化合物類(6a; X^2 は水酸基もしくは塩素原子)によりN-アシル化した後、カルボン酸アミドを還元する二段階法もしくはアルデヒド化合物(6a; X^2 は水素原子)による化合物(4a')の還元的アミノ化が挙げられる。また、化合物(2b)を製造する方法としては、化合物(4a')

25 a')と化合物(6b; X^1 はハロゲン原子もしくはトリフレートがより好ましい)の遷移金属触媒を用いたカップリング反応が挙げられる。化合物(2

c) もしくは化合物 (2 d) は、工程 2 で示す Q¹ に隣接する窒素の置換基修飾によって、化合物 (2 a) もしくは化合物 (2 b) から製造できる。即ち、工程 2 の製造法としては、N-アシル化と還元を連続して行う二段階法、アルデヒド類による還元的アミノ化、またはハロゲン化アルキルもしくはアルキルスルホネート類による N-アルキル化等が挙げられる。なお別法として、化合物 (4 a') に対してまず工程 2 に示す製造法を適用し、引き続いて工程 1 に示す製造法を適用することによっても前記と同一の化合物 (2 c) もしくは化合物 (2 d) を製造できる。

化合物 (4 a'') と化合物 (6 a') の F r i e d e l - C r a f t s アシル化反応によりケトン化合物 (2 e) が得られ、引き続きケトンの還元を行うことで化合物 (2 f) が製造できる。

(一般的製造法 1-1)

[化合物 (4 a) および化合物 (4 a') の調製]

化合物 (4 a') を製造する反応において使用する出発物質であるニトロ化合物 (4 a) は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段により製造される。例えば、いくつかの公知のニトロ化反応によって行うことができ、酸溶媒中で硝酸、発煙硝酸または硝酸カリウム等を用いる方法や、テトラフルオロほう酸ニトロニウムを用いる方法等が挙げられ、代表的な方法として、例えば下記製造例 108 に記載する常法が挙げられる。次に化合物 (4 a) から化合物 (4 a') を製造する工程は、ニトロ基を還元して対応するアミノ基に変換する工程である。この変換を行うために様々な当業者に公知の方法が使用できる。例えば、テトラヒドロフラン等の不活性な溶媒中で水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物を使用する手法や、もしくはナトリウムジチオナイト等のニトロ還元剤を使用する手法等が挙げられる。また、ラネーニッケル、パラジウム、ルテニウム、ロジウムまたは白金等の貴金属触媒を使用する接触水素化も使用可能であり、この場合に好ましいの

は、下記実施例 22 もしくは下記実施例 102 等に記述するパラジウム－活性炭もしくは水酸化パラジウム－活性炭を使用する手法が挙げられる。また、酸性条件下で鉄、すずまたは亜鉛を用いる手法が挙げられ、その他代表的な方法として、例えば下記実施例 57 に記述する中性条件下での鉄による還元

5 反応等がある。

[化合物 (6a) の調製]

化合物 (2a) を製造する反応において使用する化合物 (6a) は、いくつかの公知の方法によって得ることができ、Z の種類により種々の反応が挙げられる。

- 10 ① Z が酸素原子の場合、化合物 (6a) は市販されているかまたは、当業者に公知の手段で合成可能である。例えば、芳香環に置換基を有していてもよいヒドロキシアレーンカルボン酸エステル類を、市販もしくは当業者に公知の手段で合成可能なハロゲン化アミノアルキルにより塩基性条件下で O－アルキル化するか、もしくはアミノアルキルアルコールによる光延反応により同様のエーテル化合物を合成後、エステル基をアルカリ加水分解することで対応するカルボン酸化合物 (6a ; X² は水酸基) が容易に製造できる。
- 15 また、O－アルキル化には、市販もしくは当業者に公知の手段で合成されるハロアルキルカルボン酸アミド (例えば下記製造例 119 に記載する常法により製造できる) をアルキル化剤として用いてもよい。塩基性条件下での O－アルキル化反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解し反応中常に不活性なものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトンまたは N, N－ジメチルホルムアミド等である。使用する塩基は、好ま
- 20 しくは炭酸アルカリ金属 (最も好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである) もしくは水素化ナトリウムに代表されるアルカリ
- 25

金属水素化物である。これらの塩基は化合物のもつ水酸基をフェノキシドイオンとして存在させるため、それがアルキル化剤の脱離基の一つの置換を促進させるためである。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなくアルキル化反応を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃である。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。エステル基の加水分解反応は、数多くの公知の方法で行うことができ、例えば酸性水溶液中で加熱する手法もしくはテトラヒドロフランー水混合溶媒中で水酸化リチウムにより加水分解を行う手法等が挙げられ、代表的な方法として下記製造例1に記載するアルカリ水溶液、好ましくは水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム水溶液をアルコール溶媒中で用いる常法が挙げられる。エステル基を加水分解せずに、テトラヒドロフラン等の不活性な溶媒中で水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物を用いた還元で得られるアルコール誘導体を公知の酸化反応に付することにより、アルデヒド化合物(6a; X²は水素原子)を容易に得ることができる。この場合用いられる酸化反応として、Swern酸化、Desse-Martin酸化または三酸化硫黄ーピリジン錯体を用いた酸化等の当業者に公知の手法が挙げられ、代表的な方法として下記製造例13に記述する常法が挙げられる。アルデヒド化合物はより強力な酸化剤を用いて対応するカルボン酸(6a; X²は水酸基)に誘導することが可能であり、具体的には下記製造例53に記述するとおりである。

また、アルデヒド化合物(6a; X²は水素原子)は、M. M. Joullieら、「Tetrahedron」、1998年、54巻、44号、p. 13371-13390に記載されているように、置換されていてもよいp-フルオロアレーンニトリルとアミノアルキルアルコールの塩基性条件下での求核置換反応で得られる化合物のシアノ基を還元反応でホルミル基に変換

することで、アルデヒド化合物（6 a ; X^2 は水素原子）を得ることができる。前記求核置換反応で用いる最も好適な溶媒はジメチルスルホキシド、最も好適な塩基は水素化ナトリウムであり、反応温度は決定的な問題ではないが、室温以上で良好な結果（反応時間短縮および収率向上等）を得ることができる。5
5 でき、具体的には下記製造例 1 5 に記述するとおりである。シアノ基をホルミル基に変換する還元反応としては、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化物を用いた還元反応等が当業者に公知であるが、本反応の場合、T. S o h d a ら、「C h e m. P h a r m. B u l l.」、1991年、39巻、6号、p. 1440-1445
10 もしくはO. G. B a c k e b e r g ら、「J. C h e m. S o c.」、1962年、p. 3961-3963に記載されているラネーニッケルを用いた還元反応がより好ましく、ギ酸-水混合溶媒中で加熱する手法もしくはピリジン-酢酸-水混合溶媒中次亜りん酸ナトリウムを用い室温～40℃で反応させる手法が最も好適であり、具体的には下記製造例 1 6 もしくは下記製造例
15 2 0 に記述するとおりである。

また、芳香環に置換基を有していてもよいハロゲン化ヒドロキシアリール、好ましくは臭化もしくはヨウ化ヒドロキシアリール類を、前記で述べたハロゲン化アミノアルキルによる塩基性条件下でのO-アルキル化に付して得られたエーテル化合物（6 b ; Y^1 は単結合、 X^1 はハロゲン原子、好ましくは
20 臭素原子もしくはヨウ素原子）に対し、遷移金属触媒、好ましくは市販で入手可能な酢酸パラジウム（I I）等のパラジウム錯体を用い、アルコール類、好ましくは、メタノール、エタノールまたはt e r t -ブタノール等の共存下で、当業者に公知の一酸化炭素挿入反応を行えば、ハロゲン原子を所望のカルボン酸エステル基に変換できるため、前記で説明したようなアルカリ加
25 水分解を引き続いて行うことで、対応するカルボン酸化合物（6 a ; X^2 は水酸基）を得ることができる。また、前述のエーテル化合物（6 b）に対し、

市販の有機金属試薬、好ましくはn-、sec-、またはtert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬、臭化イソプロピルマグネシウム等のGrignard試薬または金属マグネシウムを用いるハロゲン金属交換を行って対応するアリールリチウム試薬もしくはアリールマグネシウム試薬を調製した後、反応液中に炭酸ガスを吹き込むことにより所望のカルボン酸化合物（6a；X²は水酸基）を得てもよい。本工程において用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解し反応中常に不活性なものであれば特に限定されないが、好適には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼンまたはトルエン等である。

- 10 反応温度は、出発原料、使用する試薬により異なるが、副生成物の形成を最小限に抑えるために温度を低く（-78℃）保つことが好ましく、具体的には下記製造例51に記述するとおりである。前記のアリールリチウム試薬もしくはアリールマグネシウム試薬は、調製後に市販で入手可能であるホルミル化剤、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドもしくはN-ホルミルモルホリン等の試薬と反応させることにより、対応するアルデヒド化合物（6a；X²は水素原子）に変換することができる。このホルミル化反応は、当業者には公知である。また、前記のアミノアルキルアルコールの塩基性条件下での求核置換反応条件は、ハロゲン原子、好ましくは塩素原子もしくは臭素原子を2以上有するヘテロアレーン、好ましくはピリジン、キノリンまたはイソキノリン誘導体等を出発原料に用いた場合、ヘテロ原子で反応性が促進され一方のハロゲン原子をアミノアルコキシ基に変換する所望の求核置換反応が進行し、対応するハロゲン化複素環式化合物（6b；Y¹は単結合、X¹はハロゲン原子、好ましくは塩素原子もしくは臭素原子）が得られ、前記と同様のハロゲン金属交換に引き続き炭酸ガスと反応させる二段階法により対応するカルボン酸化合物（6a；X²は水酸基）を製造できる。また、ハロゲン金属交換で調製した有機リチウム試薬もしくは有機マグネシウム試

薬と前記同様のホルミル化反応を行えば対応するアルデヒド化合物（6 a ; X^2 は水素原子）を製造できる。

②Zが窒素原子の場合、市販されているかまたは、当業者に公知の手段で合成可能である。例えば、ジアミン、好ましくはN, N-ジアルキルアミノアルキルアミン等と、置換されていてもよいハロゲン化（好ましくは塩化、臭化またはヨウ化）アレーンニトリルもしくはシアノアレニルスルホネート類（好ましくはトリフレート）との遷移金属触媒を用いたカップリング反応で得られるニトリル化合物を、上述の還元反応条件に付すことで対応するアルデヒド化合物（6 a ; X^2 は水素原子）に変換することができる。この場合の遷移金属触媒を用いたカップリング反応については、例えば、パラジウム触媒を用いる手法として、S. L. Buchwaldら、「J. Am. Chem. Soc.」、1996年、118巻、30号、p. 7215-7216、銅触媒を用いる手法として、S. L. Buchwaldら、「Org. Lett.」、2002年、4巻、4号、p. 581-584等が記載されている。

③Zが炭素原子の場合、市販されているかまたは、当業者に公知の手段で合成可能である。例えば、芳香環に置換基を有していてもよいホルミルアレーンカルボン酸エステル類を、市販もしくは当業者に公知の手段で合成可能な一級もしくは二級アミンによる還元的アミノ化反応を行って得られるN-アルキルもしくはN, N-ジアルキルアミノアルキルアリアルカルボン酸エステルを上述のアルキル加水分解条件に付すことで対応するカルボン酸化合物（6 a ; X^2 は水酸基）に変換することができる。また、出発原料として芳香環に置換基を有していてもよいホルミルアレーンハロゲニド（好ましくはブロミドもしくはヨージド）を用いた場合、一級もしくは二級アミンによる還元的アミノ化反応の後、上述のハロゲン金属交換に引き続く炭酸ガスとの反応により対応するカルボン酸化合物（6 a ; X^2 は水酸基）が、またハロゲン金属交換に引き続くホルミル化剤との反応により対応するアルデヒド

化合物（6 a ; X^2 は水素原子）が得られる。ホルミル基に対する還元的アミノ化反応は、いくつかの当業者に公知の方法によって行うことができ、例えばアルデヒド化合物と一級アミンから酸（好適には塩酸もしくは硫酸等の典型的無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはカンファースルホン酸等の有機酸またはピリジニウム p-トルエンスルホネート等の有機酸塩類）触媒の存在下加熱還流による脱水反応で得られるイミン誘導体を、水素化ほう素ナトリウム等の典型的還元剤で還元する手法や、ルイス酸触媒、好ましくはチタン（IV）イソプロポキシド等の存在下、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応の後、水素化ほう素ナトリウム等により還元する手法等が挙げられ、代表的な方法として下記実施例 2 1 2 に記載する常法が挙げられる。本反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノールまたはイソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類またはジクロロメタンもしくは 1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化溶媒である。さらに本反応は弱酸性条件下、好適には触媒量以上の酢酸を添加の上で反応を行うことが好ましい。本反応に用いる好ましい還元剤はほう素水素化物であり、最も好適にはトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム、シアノ水素化ほう素ナトリウムまたはボラン-硫化メチル錯体等の公知の還元剤が挙げられる。反応温度は特に限定されず通常室温ないしは加熱還流下であり、好ましくは室温～100℃である。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視でき、望ましくない副生成物は公知のクロマトグラフィー技術により除くことができる。本反応を良好な反応速度で達成するためには通常アルデヒド原料に対してアミンを小過剰用いるか、もしくはアミン原料に対してアルデヒドを小過剰用いるのが通

例であるが、用いる試薬の反応性によっては、1～10モル当量を用いることがより好ましい。また、原料となるアルデヒド化合物は、市販で入手可能な塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム等のWittig試薬を用いる下記製造例56の技術により増炭アルデヒドに変換することが可能であるため、増炭アルデヒドを原料に用い公知の還元的アミノ化反応条件に付してからエステルの加水分解またはハロゲン金属交換に続く炭酸ガスもしくはホルミル化剤との反応を行うことにより、上述の化合物(6a)の同族体の製造が可能である。

- また、市販もしくは当業者に公知の手段で合成可能な、芳香環に置換基を有していてもよいハロゲン化(好ましくは塩化、臭化またはヨウ化)アレーンカルボン酸エステル類またはハロゲン原子を2以上有するアレーンもしくはハロゲン化アレニルスルホネート類(好ましくはトリフレート)と、市販もしくは当業者に公知の手段で合成可能な末端アセチレン官能基を有するアルキルアミン類(代表的な製造法として下記製造例44の常法が挙げられる)との園頭反応により炭素-炭素結合形成が達成され、その後前記と同様の技術により、対応する化合物(6a; X^2 は水素原子もしくは水酸基)を製造することが可能であり、代表的な方法としては下記製造例46に記述するとおりである。園頭反応の反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、1-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1-メチル-2-ピロリドンまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃である。本反応は

好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素もしくはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒は好ましくは公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは酢酸パラジウム

- 5 ム (II)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) またはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。さらに本反応は良好な結果 (必要な反応温度の低減、反応時間短縮または収率向上等) を得るため、隣配位子 (好ましくはトリフェニルホスフィン、
- 10 トリー o - トリールホスフィンまたは トリー t e r t - ブチルホスフィン等) を添加してもよい。また、本反応は良好な結果を得るため、ハロゲン化金属または四級アンモニウム塩等、好ましくはヨウ化銅 (I)、塩化リチウム、フッ化テトラブチルアンモニウムまたは酸化銀 (I) 等を添加してもよい。また、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用
- 15 する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくはジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジンまたはピリジン等の塩基性溶媒が挙げられる。

- また、カルボン酸化合物 (6 a ; X^2 は水酸基) は、塩化チオニルもしくは
- 20 は塩化オキサリル等の公知のハロゲン化剤により、対応するカルボン酸クロリド (6 a ; X^2 は塩素原子) に容易に変換でき、代表的常法としては下記実施例 114 もしくは下記実施例 378 に記述するとおりである。

[化合物 (6 b) の調製]

- 化合物 (2 b) を製造する反応において使用する化合物 (6 b) は、 X^1
- 25 が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子の場合、基本的に前記化合物 (6 a) の製造法①～③で説明したような条件下で製造できる。

X¹がトリフレートである化合物(6b)の場合、X¹に相当する部分が水酸基の化合物を原料として、いくつかの公知の方法で製造することができ、例えば適当なスルホン酸無水物もしくは混成スルホン酸無水物、好ましくは市販で入手可能なトリフルオロメタンスルホン酸無水物と塩基(好ましくは、

5 ピリジン、ルチジンまたは2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の塩基性物質)存在下で反応させる手法や、適当なスルホン酸誘導体、好ましくはN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを用いて、塩基性条件下、好ましくは水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物、カリウムtert-ブトキシドまたはリチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基

10 の存在下、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応させる手法が挙げられる。具体的には下記製造例80もしくは下記製造例82に記述するとおりである。前記のX¹に相当する部分が水酸基の化合物は、当業者に公知の方法によって製造することができ、例えば、X¹が保護ヒドロキシ基である場合、公知の手順によって脱保護すればよく、この形成に関するさまざまな反

15 応およびこのような保護基の脱離は、多くの公知の文献、例えば、T. Greeneら、「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク、1981年)(以下合成参考文献1という)等に数多く記載されている。好ましいヒドロキシ保護基、特にメチル基の脱離については、数多

20 くの公知の方法で行うことができ、例えば、水もしくは酢酸中において臭化水素を用い60℃~150℃で加熱する手法(具体的には下記実施例785参照)や、原料に対して大過剰のピリジン塩酸塩を用い160℃~220℃で加熱溶融する手法(具体的には下記実施例779参照)、メタンスルホン酸溶媒中でメチオニンを添加し60℃~150℃で加熱する手法(具体的には

25 下記実施例326参照)等があり、代表的には三臭化ほう素もしくは三塩化ほう素等の市販で入手可能な酸触媒を用いてハロゲン化溶媒、好ましくはジ

クロロメタンもしくは1, 2-ジクロロエタン等の反応溶媒中で -78°C ～ 60°C 、最も好適には室温以上で反応させる手法（具体的には下記実施例364参照）や、E. Fujitara、「J. Org. Chem.」、1980年、45巻、22号、p. 4275-4277に教示されているように、ルイス

- 5 酸、好ましくは塩化アルミニウムもしくは臭化アルミニウム存在下、チオール類、好ましくはエタンチオールを添加して、ハロゲン化溶媒、好ましくはジクロロメタンもしくは1, 2-ジクロロエタン等の反応溶媒中で -78°C ～ 60°C 、最も好適には室温以上で反応させる手法で都合よく達成される。本反応は良好な結果（反応時間短縮および収率向上等）を得るため、メトキシ
- 10 シ基1モル当量に対し、ルイス酸とチオール類をそれぞれ3モル当量以上用いることが好ましい。具体的には下記実施例111に記述するとおりである。

- また、 X^1 がボロン酸（ $\text{B}(\text{OR}^1)_2$ ； R^1 は水素原子）の場合、市販で入手可能なほう酸トリアルキル、好ましくはほう酸トリメチルもしくはほう酸トリイソプロピルと、上述のハロゲン金属交換の手法で得ることができ、対応するアリアルリチウム誘導体もしくはアリアルマグネシウム誘導体を -50°C ～ -100°C で混合し、酸水溶液で精製することによって調製される。
- 15

[化合物(4a')から化合物(2a)の(工程1)]

- 化合物(4a')から化合物(2a)を製造する工程1として、上述の化合物(6a； X^2 は水素原子)を用いた還元的アミノ化反応や、化合物(6a； X^2 は水酸基もしくは塩素原子)によるN-アシル化の後にカルボン酸アミド官能基を還元する二段階法等が挙げられる。二段階法の第一段階であるN-アシル化反応は、いくつかの当業者に公知の方法が挙げられ、例えば X^2 が水酸基の場合、適当なカルボン酸の混成酸無水物もしくは活性エステル(例えばクロロ炭酸エチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、アシルイミダゾール、ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール、N-ヒドロキシコハク酸イミドまたは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の既知の試薬によって
- 25

形成される酸無水物もしくはエステル等)を形成させることによって、アミノ化合物(4a')のN-アシル化を達成する手法が挙げられる。X²が塩素原子の場合、例えばピリジン、ルチジン、キノリンまたはイソキノリン等の塩基性溶媒中で室温以上の温度で反応させる手法や、アルカリ水溶液、好ましくは水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の水溶液とハロゲン化溶媒、好ましくはジクロロメタンもしくは1,2-ジクロロエタン等の2層分配系で反応させるSchotten-Baumann法(下記製造例87参照)等が挙げられる。また、他の好ましい反応条件は、三級アミンを塩基に用いた下記製造例86に記述する常法が挙げられる。本反応は、少なくとも1当量の酸捕集剤として三級アミン、好ましくはトリエチルアミンもしくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンが添加された不活性溶媒、好ましくはテトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン中で行い、所望であれば、4-ジメチルアミノピリジンや4-ピロリジノピリジン等のアシル化触媒を使用してもよい。反応温度は、出発原料、使用する試薬により異なり、アシル化反応を完結させるのに足りる温度であれば特に限定されないが、好ましくは室温~100℃である。

本反応の第二段階であるカルボン酸アミド官能基の還元反応は、いくつかの当業者に公知の方法が挙げられ、例えばジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、市販で入手可能なボランもしくは水素化リチウムアルミニウムを用いて加熱する還元反応が挙げられ、具体的には、下記実施例337で記述する常法が挙げられる。本反応で用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解する不活性溶媒であれば特に限定はされないが、最も好適にはジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル類であり、反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく還元反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは0℃~室温である。好ましい反応条

件では、本反応は0.1～12時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。さらに本反応は、出発原料のアミド官能基1モル当量に対して3当量以上の水素化リチウムアルミニウムを不活性溶媒、好ましくはジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフランに懸濁後、0℃で

5 水素化リチウムアルミニウムと同一当量の塩化アルミニウムを添加し、好ましくは0.1～1時間攪拌の後、出発原料を加える手順がより好ましい。

[化合物(4a')から化合物(2b)の(工程1)]

化合物(4a')から化合物(2b)を製造する工程1として、例えば上述の化合物(6b; X¹は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子またはトリフレート)を用いた遷移金属触媒によるN-アリアル化反応

10 が挙げられ、具体的には下記実施例116に記述するとおりである。本反応の反応条件は出発原料、溶媒および遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,

15 4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、1-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼンまたはトルエンである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは60℃～120℃

20 である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒は好ましくは公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)また

25 はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の公知のパラジ

ウム錯体が挙げられる。さらに本反応は良好な結果(必要な反応温度の低減、
反応時間短縮または収率向上等)を得るため、燐配位子(好ましくはトリフ
ェニルホスフィン、トリ-*o*-トリールホスフィン、トリ-*tert*-ブチ
ルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナ
5 フチル、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンまたはXan
tphos (P. W. N. M. van Leeuwenら、「Tetrahe
dron Lett.」、1999年、40巻、19号、p. 3789-37
90を参照)等)もしくはS. P. Nolanら、「Org. Lett.」、
1999年、1巻、8号、p. 1307-1309に記載されているような
10 イミダゾリウム型カルベン配位子を添加してもよい。また本反応は、塩基の
存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応
様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ま
しくは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、
ナトリウム-*tert*-ブトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシドまたはリ
15 チウムヘキサメチルジシラジド等である。

また、S. L. Buchwaldら、「Org. Lett.」、2002年、
4巻、4号、p. 581-584に記載されているように、遷移金属触媒と
して銅錯体、好ましくはよう化銅(I)を用いた場合、反応溶媒としてアル
コール類、好ましくはイソプロピルアルコールを用い、良好な結果(反応時
20 間短縮および収率向上等)を得るため反応系内にジオール類(好ましくはエ
チレングリコール等)もしくはフェノール類(好ましくは2, 6-ジメチル
フェノール等)を添加してもよい。

また、化合物(4a')から化合物(2b)を製造する工程1として、上述
のボロン酸化合物(6b; X^1 は $B(OR^1)_2$; R^1 は水素原子)を用いた銅
25 触媒によるカップリング反応が挙げられ、例えば、D. M. T. Chanら、
「Tetrahedron Lett.」、1998年、39巻、19号、p.

2 9 3 3－2 9 3 6にその手法が記載されている。

[化合物 (2 a) もしくは (2 b) から化合物 (2 c) もしくは (2 d) の
(工程 2)]

化合物 (2 a) もしくは化合物 (2 b) から化合物 (2 c) もしくは化合物
5 物 (2 d) を製造する工程 2 は、 Q^1 に隣接する窒素の置換基を修飾する工程である。この変換を行うために様々な当業者に公知の方法が使用できる。
例えば、市販されているかまたは、当業者に公知の手段で合成できる塩化アシルもしくは臭化アシル等のアシル化剤か、上述したようなジシクロヘキシルカルボジイミド、アシルイミダゾールまたは 1－ヒドロキシベンゾトリア
10 ゴール等の既知の試薬によって形成される適当なカルボン酸の活性エステル類等または適当なカルボン酸無水物もしくは混成無水物と反応させて N－アシル化する手法や、クロロ炭酸エチル等による N－カルバメート化（下記実施例 1 3 5 参照）もしくは上述の N－アシル化の後に、さらに前記で述べたような条件下でカルボン酸アミド官能基を還元する手法や、市販で入手可能
15 であるか、または、当業者に公知の手段で合成できるアルデヒド類による前記で述べたような条件下での還元的アミノ化等が挙げられる。また、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段で合成できるハロゲン化アルキル、好ましくは塩化、臭化またはヨウ化アルキルか、トリフレート、メタンスルホネートまたは p－トルエンスルホネート等のアルキル化剤を用いた N－アルキル化が挙げられ、具体的には下記実施例 1 1 9 に記述する常法
20 がある。

(一般的製造法 1－2)

一般的製造法 1－2 で示した合成経路に従い、化合物 (4 a'') と化合物
(6 a') から、当業者に公知の F r i e d e l－C r a f t s アシル化反応
25 によって、化合物 (4 a'') の X^a と化合物 (6 a') の X^b が所望の変換を受け、 Q^1 と Y^1 がカルボニル基を介して結合することで、化合物 (2 e) を

製造できる。本反応では、 X^{α} と X^{β} は相異なって水素原子もしくは $-C(=O)Cl$ であり、水素原子の場合にはアシル受容体となるため、最も好適には水素原子の o -もしくは p -位に電子供与基、好ましくはアミノ基、水酸基またはアルコキシ基等を有するとよい。化合物(4a'')は、市販されているかまたは、当業者に公知の方法により合成可能であり、カルボン酸誘導体は前述のとおり塩化チオニルもしくは塩化オキサリル等のハロゲン化剤でカルボン酸クロリド(X^{α} は $-C(=O)Cl$)に容易に変換できる。また、化合物(6a')は市販されているかまたは、上述の化合物(6a)と同様の手法で製造可能である。Friedel-Craftsアシル化反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタンもしくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化溶媒である。本反応に用いる好ましいルイス酸としては塩化すず(IV)、塩化鉄(III)、塩化チタン(IV)、三フッ化ほう素-ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、塩化ジメチルアルミニウムまたはトリメチルアルミニウム等が挙げられ、最も好適には塩化アルミニウムが挙げられる。反応温度は特に限定されず当該アシル化反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは $0^{\circ}C$ ないしは加熱還流下で行うとよい。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視でき、望ましくない副生成物は公知のクロマトグラフィー技術により除くことができる。具体的には下記製造例66に記述するとおりである。

化合物(2e)から化合物(2f)を製造する工程は、カルボニル基を還元してメチレン基に変換する工程である。本工程に好適な手法としては、いくつかの当業者に公知の方法が挙げられ、例えば、「日本化学会編第4版実験化学講座(第26巻)有機合成VIII-不斉合成・還元・糖・標識化合物

- 一」、丸善株式会社、1992年4月、p. 176-178、p. 197-203およびp. 259-263に記載されているような、当業者に公知のニッケル、パラジウムまたは白金等の貴金属触媒を用いた接触水素化、ヒドロシランによる還元、Wolff-Kishner還元（具体的には下記製造例204を参照）、Clemmensen還元、あるいはカルボニル基をジチオ化後ラネーニッケルにより脱硫する反応等が挙げられる。また、カルボニル基を水素化ほう素ナトリウム等の代表的な市販の還元剤を用いて還元して対応するアルコール誘導体に変換後、貴金属触媒で接触水素化を行うかあるいは、ヒドロシランにより還元する手法や、上述のアルコール誘導体をキサント酸エステルに変換後、水素化トリブチルすず等を用いラジカル経由で還元する当業者に公知のBarton-McCombie法等が挙げられ、具体的には、前記に述べたカルボン酸アミドの還元の際に用いられる下記実施例337の手法によって一工程で所望のメチレン化合物（2f）を製造できることを見出している。
- 15 また、化合物（2f）において Q^1 が窒素原子の場合、上述の化合物（6b； X^1 は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子であるか、トリフレート、メタンスルホネートまたはp-トルエンスルホネート等のスルホネート類が最も好適で、 Y^1 は $-CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_2-$ が最も好適である）を用いた上述の条件下でのN-アルキル化反応を用いることで
- 20 対応するN-アルキル化合物（2f）が得られ、具体的には、下記製造例68に記述するとおりである。

- また、化合物（2a～2f）において、 $X^{1'}$ がジアゾニウム塩類（ $N_2^+ X'^{-}$ ； X'^{-} はクロリド、ブロミドまたはテトラフルオロボレートである）である場合、対応するアミン化合物をジアゾ化反応に供することでジアゾニウム誘導体（2a～2f）を製造することができる。ジアゾ化反応条件は対応するアミンの性質によって著しく異なり、また反応を阻害しない限りにお
- 25

いて限定されるものではないが、「日本化学会編新実験化学講座（第14巻）有機化合物の合成と反応I」、丸善株式会社、1977年11月、p. 383-388等に記載されている当業者に公知の方法を用いて所望のジアゾニウム塩類（2a）を製造できる。

- 5 $X^{1'}$ がボロン酸もしくはボロン酸エステル類（ $B(OR^1)_2$ ； R^1 は水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基または*n*-ブチル基等の低級アルキル基である）である場合、 $X^{1'}$ がハロゲン原子、好ましくは臭素原子もしくはヨウ素原子である化合物に対して、前記に述べた条件下でハロゲン金属交換、ほう酸トリアルキルとの反応、酸水溶液による精製を段階的に行うことにより対応するボロン酸誘導体（2a～2f）が製造でき、具体的には下記製造例78に記述するとおりである。また、ハロゲン金属交換を行わずに、遷移金属触媒、好ましくはパラジウム錯体を用いた、市販で入手可能なジボロン化合物、好ましくはビス（ピナコラート）ジボロン等との公知のクロスカップリング反応によってボロン酸エステル類（2a～2f）が製造可能である。
- 10
- 15

- $X^{1'}$ がトリアルキルすず類（ $Sn(R^1)_3$ ； R^1 は前記定義と同意義である）である場合、ハロトリアルキルすず、好ましくは市販で入手可能な塩化トリメチルすずもしくは塩化トリブチルすずと、ハロゲン金属交換により調製されるアリールリチウム誘導体を $-50^{\circ}C \sim -100^{\circ}C$ で混合することによってアリールすず誘導体（2a～2f）が製造でき、具体的には下記製造例74に記述するとおりである。また、同様のアリールすず誘導体（2a～2f）を製造するための代替経路としては、ビス（トリアルキル）すず、好ましくは市販で入手可能なビス（トリブチル）すずもしくはビス（トリメチル）すずと、対応するハロゲン化物（好ましくは塩化物、臭化物またはヨウ化物で、最も好適には臭化物）もしくはスルホネート類（最も好適にはトリフレート）の遷移金属触媒を用いたカップリング反応が挙げられ、具体的に
- 20
- 25

は下記製造例 76 に記述するとおりである。遷移金属触媒は好ましくは公知のパラジウム錯体であり、より好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。本反応において出発原料がトリフレートの場合、良好な結果（反応時間短縮および収率向上等）を得るため、塩化リチウムもしくは塩化テトラブチルアンモニウム等の塩を添加してもよい。具体的には下記製造例 69 に記述するとおりである。

（一般的製造法 1）

〔化合物（1 a）の調製〕

10 一般的製造法 1 における化合物（1 a）は、市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で調製してもよい。好ましくは、化合物（2 a～2 f）を製造するのと同様の手法を用いて所望の誘導体が製造できる。例えば、前記に述べた X^1 の置換基変換と同様の技術を用いることで、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイミダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾチオフェンまたはベンゾフラン等
15 等の 2 位もしくは 3 位に、ハロゲン原子、ジアゾニウム塩類、ボロン酸エステル類またはトリアルキルすず類を有する化合物（1 a）が容易に得られるし、市販で入手可能な 1-もしくは 2-ブロモナフタレンの臭素原子を対応するボロン酸エステルもしくはトリアルキルすず官能基に変換できるし、対応するキノリン、イソキノリン、キナゾリンまたはキノキサリン等から所望
20 のハロゲン化物、ジアゾニウム塩類、ボロン酸エステル類またはトリアルキルすず類を有する化合物（1 a）を得ることもできる。

また、対応するハロゲン化アリール誘導体と市販で入手可能なトリブチル（ビニル）すず等から当業者に公知の *Stille* カップリング反応により
25 スチレン誘導体（1 a；Wは $-CH=CH-$ であり、Lは単結合、 X^1 は水素原子である）が、また市販で入手可能なトリメチルシリルアセチレンとの

園頭反応の後、アルカリ性条件下で脱シリル化反応を行うことにより、アセチレン誘導体（1 a ; Wは $-C \equiv C-$ であり、Lは単結合、 X^1 は水素原子である）が、それぞれ調製できる。例えば、R. P. HSUNGら、「Tetrahedron Lett.」、1995年、36巻、26号、p. 4525-4528に記載されており、具体的には下記製造例117に記述されておりである。

また、好ましい化合物（1 a）の一つである化合物（1 a ; Wは $-CH=CX-$ であり、Rは置換されてもよいC2アルキル基で、Xと一緒に6員環を形成し、Lは単結合であり、 X^1 は臭素原子である）は、3工程の手法で製造できる。即ち、対応する1-テトラロン誘導体の α 位を臭素もしくは臭化銅（II）等の市販の臭素化剤で臭素化し、カルボニル基を水素化ほう素ナトリウム等の市販の還元剤でアルコールに還元後、酸触媒を用いた脱水反応に供することにより、2位に臭素原子を有するジヒドロナフタレン誘導体（1 a）を製造できる（例えば、M. Adamczykら、「J. Org. Chem.」、1984年、49巻、22号、p. 4226-4237に記載）。

第一工程の臭素化反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、臭素を用いる場合、好適にはエーテル類、最も好適にはジエチルエーテルである。良好な結果（副生成物の低減および収率向上等）を得るために、臭素は1.1~1.5当量用い、室温で徐々に滴下するとよい。本反応では副生成物としてケトンの α 位が二臭素化された化合物が得られるが、これは公知のクロマトグラフィー技術で除去することが可能であり、また前記の副生成物が混入していたとしても、第二工程の還元反応で副生成物の2つの臭素原子のうちの一方を脱臭素化できるため、厳密な精製を要しないのが特長

である。臭素化剤として臭化銅（I I）を2当量用いる場合には、前記の副生成物は生じない（下記製造例95を参照）。反応温度は、臭素を用いる場合室温で完了し、臭化銅（I I）を用いる場合加熱が必要で、好ましくは60℃～100℃である。

- 5 第二工程の水素化ほう素ナトリウムによる還元反応においては、反応溶媒として、アルコール類、好ましくはメタノール、エタノール溶媒が用いられる。反応温度は還元反応を完結させるのに足りる温度であれば特に限定されないが、好ましくは室温である。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。
- 10 所望のアルコール誘導体が結晶の場合、懸濁液をろ過、水洗に付すことにより精製が可能であり、結晶が析出しない場合は有機溶媒、好ましくはジエチルエーテル、酢酸エチルまたはクロロホルム等で抽出することにより精製できる。

- 第三工程の脱水反応は、操作性・攪拌性の観点から溶媒の存在下に行うことが好ましく、用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはベンゼン、トルエンまたはキシレン等の炭化水素系溶媒である。
- 15 本反応は酸触媒、好ましくはp-トルエンスルホン酸等の有機酸の使用が良好な結果を与える。反応温度は系内に生成する水を共沸して除去する目的から、使用する溶媒の沸点以上の温度、好ましくは80～140℃である。好ましい反応条件では、この反応は0.5～5時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視でき、望ましくない副生成物は慣用のクロマトグラフィー技術により除くことができるが、出発原料が消失した時点で反応を終結させることが好ましい。具体的には下記製造例106に記述す
- 20
- 25 るとおりである。

以上の3工程の手段と同様の技術を用いることにより、例えばD. L e d

n i c e r ら、「J. O r g . C h e m .」、1971年、36巻、22号、p. 3260-3266の記載に準じて合成可能な置換されてもよい1-テトラロン化合物を出発原料として、対応する2-ブロモジヒドロナフタレン誘導体(1a)を調製できる。またT. O h t a ら、「C h e m . P h a r m . B u l l .」、1977年、25巻、9号、p. 2788-2789の記載に準じて合成可能な置換されてもよいクロマノン誘導体を出発原料として、対応する3-ブロモクロメン誘導体(1a)も調製できる。

また、好ましい化合物(1a)の1つである化合物(1a; Wは-CH= CX-であり、Rは置換されてもよいC2アルキル基で、Xと一緒になつて6員環を形成し、Lは単結合であり、X¹はトリフレートである)は、対応する2-テトラロン誘導体を塩基性条件下でエノール化した後、適当なトリフルオロメタンスルホン酸誘導体と反応させて得ることができる。本反応で用いる溶媒は、出発原料、使用する試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエーテル類、最も好適にはテトラヒドロフランである。本反応ではケトンのエノール化のために塩基が必要であり、好ましくは市販で入手可能なピリジン、ルチジンまたは2, 6-ジ-*t e r t*-ブチル-4-メチルピリジン等の塩基性物質や、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジドまたはカリウム*t e r t*-ブトキシド等であり、より好ましくはリチウムヘキサメチルジシラジドである。トリフレート化剤としては、例えば適当なスルホン酸無水物もしくは混成スルホン酸無水物、好ましくは市販で入手可能なトリフルオロメタンスルホン酸無水物や、適当なスルホン酸誘導体、最も好適にはN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドが用いられる。本反応では望ましくない副生成物としてエノールトリフレートの位置異性体が得られるが、反応温度を低く(-78℃)保つことで副生成物の形成を抑え

ることができる。塩基とトリフレート化剤はそれぞれ少なくとも1当量が必要であり、好ましい反応条件では0.5～5時間で反応が完了する。具体的には下記製造例82に記述するとおりである。

前記のトリフレート化反応と同様の技術を用いることにより、E. C. T
5 a y l o r ら、「T e t r a h e d r o n L e t t.」、1977年、18巻、
21号、p. 1827-1830の記載に準じて合成可能な2-ベンゾシクロ
ロヘプタノン誘導体を出発原料として、対応するベンゾシクロヘプテニル
トリフレート誘導体(1a)等を得ることができる。また、トリフレート類
は、前記に述べたビス(トリアルキル)スズによる遷移金属触媒を用いた公
10 知のカップリング反応を用いて対応するトリアルキルスズ誘導体(1a)に
変換することができ、具体的には下記製造例69に記述するとおりである。

また、好ましい化合物(1a)の1つである化合物(1a; Wは-(CH
2)2-NX-であり、Rは置換されてもよいC2アルキル基で、Xと一緒に
なって7員環を形成し、Lは単結合であり、X¹は水素原子である)は、W.
15 E. B o n d i n e l l ら、「E P 2 8 5 2 8 7」の記載に準じて製造できる。

[化合物(3)の製造]

化合物(3)は、一般的製造法1の合成経路に従い、化合物(1a)と化
合物(2a～2f)の遷移金属触媒を用いたカップリング反応により製造で
きる。X¹が水素原子で、X^{1'}がハロゲン原子もしくはトリフレートの場合、
20 前記に述べたような条件下における遷移金属触媒を用いた一級もしくは二級
アミン類(1a)のN-アリール化反応や、アセチレン化合物類(1a)の
園頭反応、スチレン類(1a)の溝呂木-H e c k 反応等を用いることがで
きる。

溝呂木-H e c k 反応の反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によ
25 って異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の
手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テト

ラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、1-メチル-2-ピロリドンまたはN, N-ジメチルホルムアミドであり、より好ましくはアセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンまたはN, N-ジメチルホルムアミドである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温〜100℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1〜24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒は好ましくはパラジウム錯体であり、より好ましくは酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。さらに本反応は良好な結果(必要な反応温度の低減、反応時間短縮または収率向上等)を得るため、リン配位子(好ましくはトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリールホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィンまたは2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル等)を添加してもよい。また本反応は、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN, N-ジシクロヘキシルメチルアミン等である。具体的には下記実施例107に記述するとおりである。

また、X^{1'} がボロン酸もしくはボロン酸エステルの場合、スチレン化合物(1a)に対して上述の溝呂木-Heck反応と類似の変換が可能であり、対応するスチルベン化合物(3)が製造できる。A. Moriら、「Org. Lett.」、2001年、3巻、21号、p. 3313-3316に記載さ

れているように、遷移金属触媒、好ましくは公知のパラジウム錯体、より好ましくは酢酸パラジウム (I I) もしくはジクロロベンゾニトリルパラジウム (I I) を用い、テトラヒドロフランもしくはN, N-ジメチルホルムアミドを溶媒として50~100℃で反応し、より好ましくは0価パラジウム
5 の再酸化剤として酢酸銅 (I I) を添加するとよい。

また、 $X^{1'}$ がジアゾニウム塩 ($N_2^+X'^{-}$; X'^{-} はクロリド、ブロミドまたはテトラフルオロボレートであり、最も好適にはテトラフルオロボレートである) の場合、M. B. Andrusら、「Org. Lett.」、2002年、4巻、12号、p. 2079-2082に記載されているように、遷
10 移金属触媒、好ましくは酢酸パラジウム (I I) と、イミダゾリウム型カルベン配位子を用いることで、溝呂木-Heck反応と類似の変換が可能であり、スチレン化合物 (1 a) から、対応するスチルベン化合物 (3) を製造できる。

X^1 と $X^{1'}$ が相異なって、トリアルキルすずまたはハロゲン原子もしくは
15 トリフレートのいずれかの場合、当業者には公知の反応である遷移金属触媒を用いたStilleカップリング反応により化合物 (3) が得られる。本反応の反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,
20 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、1-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきで
25 あり、好ましくは室温~100℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好まし

い反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒は好ましくは公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。さらに本反応は良好な結果(必要な反応温度の低減、反応時間短縮または収率向上等)を得るため、燐配位子(好ましくはトリフェニルホスフィン、トリーオートリールホスフィンまたはトリーtertブチルホスフィン等)を添加してもよい。

また本反応は、ハロゲン化金属または4級アンモニウム塩等、好ましくは塩化銅(I)、よう化銅(I)、塩化リチウムまたは塩化テトラブチルアンモニウム等を添加してもよく、具体的には下記実施例1に記述するとおりである。

X^1 と $X^{1'}$ が相異なって、ボロン酸もしくはボロン酸エステルまたはハロゲン原子もしくはトリフレートいずれかの場合、当業者には公知の反応である遷移金属触媒を用いた鈴木-宮浦カップリング反応により化合物(3)が得られる。本反応の反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、2-メトキシエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、1-メチル-2-ピロリドンまたはN,N-ジメチルホルムアミドであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、1-メチル-2-ピロリドンまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応

条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。遷移金属触媒は好ましくは公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。さらに本反応は良好な結果(必要な反応温度の低減、反応時間短縮または収率向上等)を得るため、

5 リン配位子(好ましくはトリフェニルホスフィン、トリーオートリールホスフィンまたはトリーtertブチルホスフィン等)を添加してもよい。また

10 本反応は良好な結果を得るため、4級アンモニウム塩、好ましくは塩化もしくは臭化テトラブチルアンモニウム等を添加してもよい。本反応は塩基の存在下において好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはリン酸カリウム等

15 であり、具体的には下記製造例79もしくは下記実施例24に記述するとおりである。

また、 X^1 と $X^{1'}$ が相異なって、ボロン酸もしくはボロン酸エステルまたはジアゾニウム塩($N_2^+X''^-$; X'' はクロリド、ブロミドまたはテトラフルオロボレートであり、最も好適にはテトラフルオロボレートである)の

20 いずれかの場合、J-P. Genetら、「Tetrahedron Lett.」、1996年、37巻、22号、p. 3857-3860に記載されている手法を用い、遷移金属触媒を用いた鈴木-宮浦カップリング反応様の条件にて、化合物(3)が製造できる。具体的には下記製造例114に記述する

25 とおりである。

[化合物(3)から化合物(3')]

化合物(3)から化合物(3')を製造する工程は、R'及び/またはR''を官能基変換する工程である。本発明にかかる化合物(3')におけるR'及び/またはR''の置換基は当業者に公知の種々の反応により変換することができる。

- 5 即ち、①R'及び/またはR''がアルコキシ基の場合、アルコキシ基からの官能基変換としては、例えば脱保護によりアルコールもしくはフェノール誘導体に変換する方法が挙げられ、前記に述べたようにヒドロキシ保護基の脱離については多くの公知の文献、例えば、合成参考文献1等に数多く記載されている。本法により生じるアルコールもしくはフェノール誘導体は、さ
10 らに前記に述べたようなカルボン誘導体との脱水縮合やカルボン酸もしくはスルホン酸クロリドとの反応により対応するエステル化合物に変換することができるし、光延反応やハロゲン化合物との縮合反応によりエーテル化合物等が容易に得られる。

- ②R'及び/またはR''がニトロ基の場合、ニトロ基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は特に
15 限定されないが、例えば還元反応によりアミン誘導体に変換する方法が挙げられる。還元条件は、通常特に限定されないが、好ましい条件としては鉄、亜鉛またはすずを酸性条件にて作用させる方法、ニッケル、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、白金あるいはそれらの錯体を触媒とする接触水素化法
20 等が挙げられる。本還元反応により生じるアミン誘導体を用いれば、さらにアミド化合物、カルバメート化合物、スルホンアミド化合物、ハロゲン化合物または置換アミン化合物等に容易に変換することができる。

- ③R'及び/またはR''がホルミル基の場合、ホルミル基からの官能基変換としては種々の反応が知られており、その方法および変換による結果物は
25 特に限定されないが、例えば酸化反応によりカルボン酸誘導体に変換する方法が挙げられる。本法により生じるカルボン酸誘導体は、さらに、公知の方

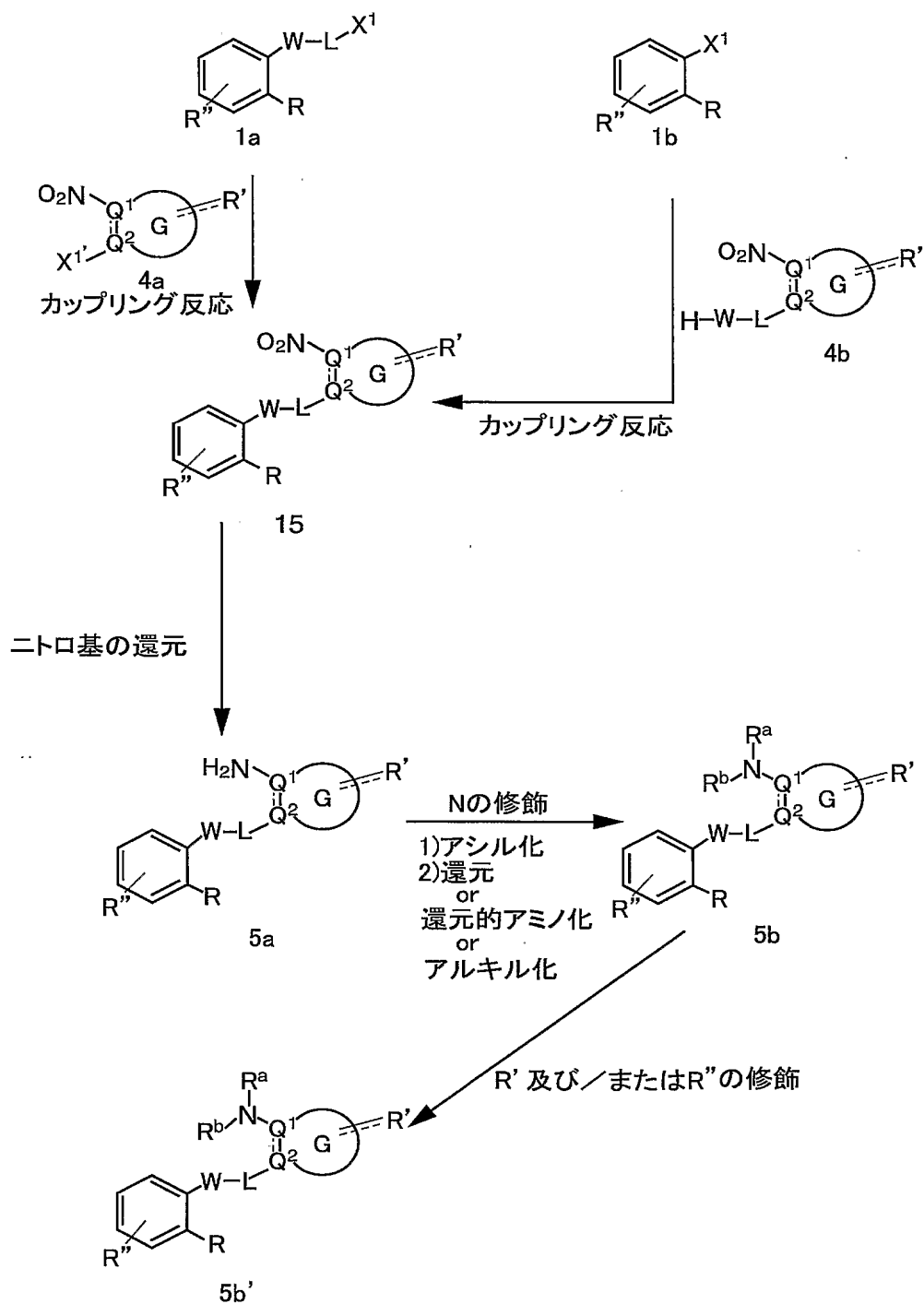
法等によって容易にエステル化合物、ケトン化合物等に変換することができる。また、当該カルボン酸誘導体からは、還元反応により対応するアルコール誘導体を、また還元的アミノ化反応により対応するアミン誘導体を、そして有機金属試薬の付加反応により 2 級アルコール化合物を、さらには W i t t i g 反応により多様なアルキル誘導体等を容易に製造することができる。

④R' 及び／またはR'' がハロゲン原子の場合、置換基としてのハロゲン原子の官能基変換法としては、例えば遷移金属触媒を用いた置換反応によりニトリル誘導体に変換する方法が挙げられる。その他、例えば有機リチウム、有機マグネシウム、有機すず、有機亜鉛、有機ボロン酸誘導体等を経由して容易に多種多様な化合物に変換することができる。

[一般的製造法 2]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法2



(式中、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、R、 R' 、 R'' 、W、L、 X^1 および $X^{1'}$ は前記定義と同意義である。)

前記製造法2は、一般的製造法1で得られる化合物(1a)とニトロ化合物(4a)の遷移金属触媒を用いたカップリング反応で Q^2 とLを結合させるかまたは、化合物(1b)とニトロ化合物(4b)のカップリング反応でRおよび R'' で置換されたベンゼン環とWを結合させることによりニトロ化合物(15)を製造し、ニトロ基を還元してアミン化合物(5a)に変換後、一般的製造法1に示したような工程に従い Q^1 に隣接する窒素原子の置換基を修飾して化合物(5b)を経て、さらに一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾し、本発明にかかる化合物(5b')を製造する方法である。

[化合物(1b)の調製]

化合物(1b)は、市販されているかまたは、一般的製造法1で示した化合物(1a)を製造するのと同様の技術を用いて、所望のハロゲン化物、スルホネート誘導体(好ましくはトリフレート)、ジアゾニウム塩類、ボロン酸もしくはボロン酸エステル類またはトリアルキルすず誘導体等を得ることができる。例えば化合物(1b)が R'' が2以上で R'' が互いに結合して5～8員環を形成する場合、好ましくは市販されているブロモインダノン誘導体等を出発物質として、下記実施例78に記述する手法で製造できる。

また、好ましい β -ハロスチレン化合物(1a; Wは $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、Lは単結合であり、 X^1 はハロゲン原子である)は、S. Royら、「J. Org. Chem.」、1997年、62巻、1号、p. 199-200に記載されているような、酢酸リチウムを触媒に用いたN-ハロコハク酸イミドによる α 、 β -不飽和カルボン酸(好ましくは桂皮酸類)のハロ脱カルボキシル化反応によって製造可能であり、具体的には下記製造例111に記述するとおりである。

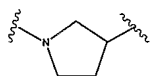
[化合物 (4 a) の調製]

化合物 (4 a) は、市販されているかまたは、一般的製造法 1 で示した化合物 (2 a) を製造するのと同様の技術を用いて、所望のハロゲン化物、スルホネート誘導体 (好ましくはトリフレート)、ジアゾニウム塩類、ボロン酸もしくはボロン酸エステル類またはトリアルキルすず誘導体等として得ることができる。例えば化合物 (4 a) の好適な例の 1 つである化合物 (4 a ; $X^{1'}$ はハロゲン原子、好ましくは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子) は、市販で入手可能であるか、対応するアミン化合物を当業者に公知の *S a n d m e y e r* 反応に付すことで得ることができる。また、対応するアミン化合物は当業者に公知のジアゾ化反応を用いれば、所望のジアゾニウム塩 (4 a ; $X^{1'}$ は $N_2^+ X'^{-}$; X' はクロリド、ブロミドまたはテトラフルオロボレートである) として得ることもできる。好ましい化合物 (4 a) の 1 つである化合物 (4 a ; $X^{1'}$ はスルホネート、好ましくはトリフレート) は、対応するフェノール誘導体に対して一般的合成法 1 で述べたような手法を用いて容易に得ることができる。また、前記のハロゲン化物もしくはトリフレートは、一般的合成法 1 で述べたような手法を用いてボロン酸もしくはボロン酸エステル類またはトリアルキルすず誘導体に変換することが可能である (下記製造例 7 6 参照)。

[化合物 (4 b) の調製]

化合物 (4 b) は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の方法で製造することができ、好ましい化合物 (4 b) の 1 つである化合物 (4 b ; W は $-CH=CH-$ であり、L は単結合である) は当業者に公知の *S t i l l e* カップリング反応を用いることで、対応する化合物 (4 a ; $X^{1'}$ はハロゲン原子もしくはトリフレート) と市販のトリブチル (ビニル) すず等から合成可能であり、別の好ましい化合物 (4 b ; W は $-C\equiv C-$ であり、L は単結合である) は当業者に公知の園頭反応を用いることで合成でき、代

表的には下記製造例 117 に記述するとおりである。また、別の好ましい化合物 (4b ; W は式



5

であり、L は単結合である) は、前記の化合物 (4a ; X^{1'} はハロゲン原子、好ましくは臭素原子もしくはヨウ素原子) を出発原料として、当業者に公知の S t i l l e カップリング反応でビニル誘導体 (4a ; X^{1'} は CH₂=CH- である) に変換し、K. A c h i w a ら、「C h e m. P h a r m.

10 B u l l .」(1985 年、33 巻、7 号、p. 2762-2766) の記載に準じて 1, 3-双極子付加反応を行って N-ベンジルピロリジン環を形成した後、N-ベンジル基の脱離反応を行うことにより製造することができる。

前記の 1, 3-双極子付加反応は、当業者に公知であり、出発原料のビニル誘導体 (4a) に対し、市販で入手可能な N-ベンジル-N-(メトキシメ

15 チル)-N-トリメチルシリルメチルアミンを少なくとも 1 当量用い、酸触媒、最も好適にはトリフルオロ酢酸を加え、ジクロロメタン等の不活性溶媒中室温で反応させ、酸性条件下で反応系内に生成するアゾメチンイリドと化合物 (4a) のビニル基の間で 1, 3-双極子付加環化が生じ、対応するピロリジン環を形成するものである。本反応は、E. L a b o r d e、「T e t

20 r a h e d r o n L e t t .」、1992 年、33 巻、44 号、p. 6607-6610 に教示されているように、環化に必要なフロンティア電子軌道エネルギー上の理由により、ビニル基と結合する芳香環上に電子求引性官能基を有することが環化に有利であることから、ビニル基の o-位にニトロ基をもつ化合物 (4a) を用いた場合、所望の反応を達成するのに都合がよい。

25 具体的には、下記製造例 103 に記述するとおりである。N-ベンジル基の

脱離反応は、当業者に公知の反応で行うことができ、例えば、ニッケル、パラジウムまたは白金などの貴金属触媒を用いた接触水素化等が挙げられるが、ニトロ基が還元されるのを防ぐため、R. A. O l o f s o n ら、「J. O r g. C h e m.」、1984年、49巻、11号、p. 2081-2082に記載されているような3級アミンで有用な脱アルキル化剤（好ましくはクロロギ酸1-クロロエチル（ACE-Cl））を用いることが好ましい。反応温度は脱アルキル化に伴って起こる1-クロロエトキシカルボニル化反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは60℃～150℃である。本反応で用いる溶媒は出発原料、試薬等によって異なるが、好ましい溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムまたは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン溶媒や、ベンゼンもしくはトルエン等の炭化水素系溶媒であり、より好ましくは、1, 2-ジクロロエタンもしくはトルエンである。1-クロロエトキシカルボニル基は、メタノールを加えて加熱（好ましくは60℃～150℃）することにより、アセトアルデヒドジメチルアセタールと炭酸ガスを発生して分解するため、所望の脱ベンジル化が達成できる。ピロリジン化合物（4b）の水溶性が高く抽出操作による精製・単離が困難な場合には、粗生成物を当業者に公知の方法でN-tert-ブトキシカルボニル（Boc）化（下記製造例19参照）して公知のカラムクロマトグラフィー操作によって精製してから、酸性溶媒、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いた当業者に公知の脱Boc化反応（下記実施例215参照）を行うことにより純度の高い所望のピロリジン化合物（4b）が得られる。具体的には下記製造例104に記述するとおりである。

[化合物（15）の製造]

化合物（1a）と化合物（4a）から化合物（15）を製造するカップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることがで

き、好ましくは一般的製造法 1 で説明したような条件下での、鈴木－宮浦カップリング反応、園頭反応、溝呂木－H e c k 反応またはN－アリアル化反応等が挙げられる。

- 好ましい出発原料として一般的製造法 1 で述べた 2 位にブロモ基を有する
- 5 ジヒドロナフタレン誘導体 (1 a ; W は $-\text{CH}=\text{CX}-$ であり、R は置換されてもよい C₂ アルキル基で、X と一緒になって 6 員環を形成し、L は単結合であり、X¹ は臭素原子である) を用いた場合、ハロゲン化ニトロ化合物 (4 a ; 好適には X¹ は臭素原子である) とのパラジウム触媒と銅錯体等を用いたクロスカップリング反応により、公知の U l l m a n n 反応様の炭素－炭素結合反応が達成され、対応する 3－アリアル－1, 2－ジヒドロナフ
- 10 タレン誘導体 (1 5 ; 環 G、Q¹、Q²、R、R' および R'' は前記定義と同意義であり、W は $-\text{CH}=\text{CX}-$ であり、R は置換されてもよい C₂ アルキル基で、X と一緒になって 6 員環を形成し、L は単結合である) を製造できる。本反応は、N. S h i m i z u ら、「T e t r a h e d r o n L e t t
- 15 t.」、1993 年、34 巻、21 号、p. 3421－3424 の記載にあるように、1 当量の化合物 (1 a) と、2 当量以上の化合物 (4 a) と、少なくとも 4 当量以上の銅と適当な溶媒の存在下で行うことが好ましい。反応に用いる好ましい溶媒はジメチルスルホキシドであり、反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは 100℃～
- 20 150℃である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は 0.5～24 時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。好ましい遷移金属触媒としてはパラジウム錯体であり、より好ましくは塩化パラジウム (I I)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) またはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラ
- 25 ジウム (0) 等の公知のパラジウム錯体が挙げられる。本反応様の条件を用

いることにより、前記の 3-ブロモ-1, 2-ジヒドロナフタレン (1 a) と類似の構造を有するブロモオレフィン誘導体 (好ましくは、クロメンもしくはベンゾシクロヘプテン誘導体) から、対応する所望の化合物 (1 5) を製造することができる。また、2, 2-ジメチル-3-ブロモ-1, 2-ジヒドロナフタレン誘導体 (1 a) のような出発原料を用いた場合にも反応が良好に進行するため、より嵩高い化合物 (1 5) を製造することも可能である。本反応で用いる化合物 (4 a) において、ブロモ基はニトロ基の o-位にあることが好ましい。望ましくない副生成物は、公知のクロマトグラフィー技術により除去することができる。具体的には、下記製造例 1 0 7 に記述

5
10

好ましい化合物 (1 5) を製造する際に用いられる、2 位にニトロ基を有するトリアルキルすず誘導体 (4 a ; $X^{1'}$ は $Sn(R^1)_3$; R^1 は低級アルキル基であり最も好適にはメチル基もしくは n-ブチル基である) を用いた *Stille* カップリング反応は当業者に公知の手法を用いることができる。

15
20
25

この際原料として用いられる好ましい化合物 (1 a) は、市販で入手できる 2-ブロモナフタレン、2-クロロベンゾチアゾールまたは一般的製造法 1 で述べた 3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフレート等が挙げられる。本反応は、一般的には 1 当量の化合物 (1 a) と、1. 1 当量以上の化合物 (4 a) と、少なくとも 3 当量以上の塩化銅 (I) および塩化リチウムを用い、適当な溶媒の存在下で行う。反応に用いる好ましい溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドンまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくはジメチルスルホキシドである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温~100℃である。好ましい遷移金属触媒としてはパラジウム錯体であり、好ましくは酢酸パラジウム (I I)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I)、テトラ

キス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）またはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）等の公知のパラジウム錯体が挙げられ、最も好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）もしくはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）である。本反応は好ましくは不活性ガス雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。本反応と同様の反応条件を用いることにより、化合物（1a； X^1 は $Sn(R^1)_3$ ； R^1 は低級アルキル基、好ましくはメチル基である）と化合物（4a； $X^{1'}$ はハロゲン原子（好ましくは臭素原子）もしくはトリフレートである）から、対応する化合物（15）を製造することができる。具体的には、下記製造例77に記述するとおりである。

また、好ましい化合物（1a）の1つである β -ハロスチレン化合物（1a；Wは $-CH=CH-$ であり、Lは単結合であり、 X^1 はハロゲン原子、最も好適にはヨウ素原子である）と、好ましい化合物（4a）の1つであるトリアルキルすず誘導体（4a； $X^{1'}$ は $Sn(R^1)_3$ ； R^1 は低級アルキル基であり最も好適にはメチル基もしくは n -ブチル基である）から、S. Liebeskindら、「J. Am. Chem. Soc.」（1996年、118巻、11号、p. 2748-2749）の記載に準じて所望のスチルベン誘導体（15）を得ることができる。本反応は、一般的には1当量の化合物（1a）と、少なくとも1当量以上の化合物（4a）と、少なくとも1当量以上の市販で入手可能であるか当業者に公知の方法で調製できる銅（I）カルボキシレート類（最も好適にはチオフェン-2-カルボン酸銅（I）である）を用い、適当な溶媒（最も好適には1-メチル-2-ピロリドン）の存在下で行う。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは0℃～室温である。本反応は好ましくは不活性ガス

雰囲気下で行い、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、通常0.1～1時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。具体的には下記製造例111に記述したとおりである。

- 5 化合物(1b)と化合物(4b)から化合物(15)を製造するカップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは一般的製造法1で述べた条件下での、園頭反応、溝呂木-H e c k 反応またはN-アリアル化反応等が挙げられる。

10 [化合物(5a)の製造]

化合物(5a)は化合物(15)のニトロ基を還元することにより製造できる。本工程は、一般的製造法1における化合物(4a)から化合物(4a')を製造する工程と同様であり、前記で述べたような条件下で行われるが、例えば、オレフィン還元せずにニトロ基のみを還元する場合は下記実施例5

- 15 7の手法等を用い、オレフィンもニトロ基と同時に還元する場合はニッケル、パラジウムまたは白金等の貴金属触媒を用いた接触水素化(下記実施例22を参照)を行うことが好ましい。

[化合物(5b)の製造]

化合物(5b)は当業者に公知の手法でQ¹に隣接する窒素の置換基を修飾することで製造でき、好ましくは、一般的製造法1-1の工程2で示した手法に従い製造可能である。すなわち、N-アシル化、N-アシル化の後にカルボン酸アミドを還元する二段階法、還元的アミノ化またはN-アルキル化が好ましく、これらの変換を二度連続して行くとR^aおよびR^bが水素原子でない化合物(5b)が製造でき、一度行くとR^aまたはR^bが水素原子でない化合物(5b)を製造することができる。

- 25

N-アシル化の際に、市販されているハロゲン化ハロアシル試薬(好まし

- くは塩化クロロアセチルもしくは臭化クロロアセチル)を用いることで得られる(下記製造例88を参照)クロロもしくはブromoアセチル体(5b)は、アミン、好ましくは2級アミンと反応させることで対応するアミノアセチル誘導体(5b)に変換することができる(下記製造例89を参照)し、さら
- 5 にカルボン酸アミドを還元することにより対応するアミノアルキル誘導体(5b)を得ることも可能である。

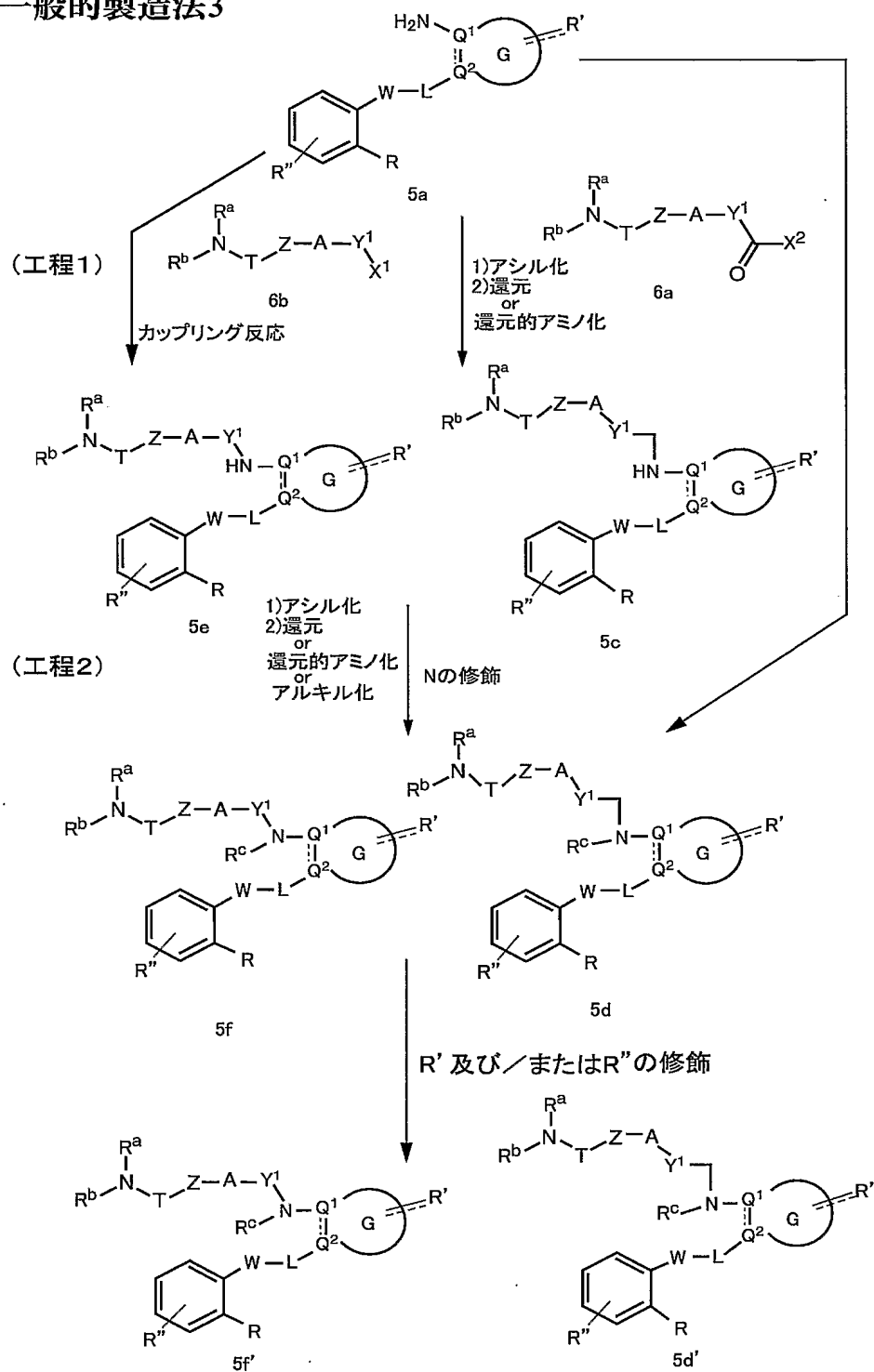
[化合物(5b')の製造]

化合物(5b')は一般的製造法1で示した工程に従い、化合物(5b)のR'及び/またはR''を修飾することで製造できる。

10 [一般的製造法3]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法3



(式中、T、Z、A、Y¹、環G、Q¹、Q²、R^a、R^b、R^c、R、R'、R''、W、L、X¹およびX²は前記定義と同意義である。)

前記製造法3は一般的製造法2で得られる化合物(5a)から一般的製造法1-1で示した工程1に従い化合物(5c)もしくは化合物(5e)を製造し、一般的製造法1-1で示した工程2に従いQ¹に隣接する窒素の置換基を修飾して化合物(5d)もしくは化合物(5f)に変換後、さらに一般的製造法1で示した工程に従いR'及び/またはR''を修飾し、本発明にかかる化合物(5d')もしくは化合物(5f')を製造する方法である。また、化合物(5a)を出発原料として、化合物(5c)もしくは化合物(5e)を経由することなく化合物(5d)もしくは化合物(5f)を製造する方法である。

[化合物(6a)もしくは(6b)の調製]

化合物(5c)もしくは化合物(5e)の製造に使用する化合物(6a)もしくは化合物(6b)は一般的製造法1-1で述べた同様の手法で調製できる。

[化合物(5c)の製造]

化合物(5a)から工程1に従って化合物(5c)を製造する手法としては、化合物(6a；X²は水素原子)を用いた還元的アミノ化反応や、化合物(6a；X²は水酸基もしくは塩素原子)によるN-アシル化の後にカルボン酸アミド官能基を還元する二段階法等が挙げられ、一般的製造法1-1で述べた同様の手法を用いることができる。

[化合物(5e)の製造]

化合物(5a)から工程1に従って化合物(5e)を製造する手法としては、化合物(6b；X¹は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子またはトリフレート)を用いた遷移金属触媒によるカップリング反応等があげられ、一般的製造法1-1で述べた同様の手法を用いることができ

る。

[化合物 (5 d) もしくは (5 f) の製造]

化合物 (5 c) もしくは化合物 (5 e) から化合物 (5 d) もしくは化合物 (5 f) を製造する工程 2 は、 Q^1 に隣接する窒素の置換基を修飾する工程であり、当業者に公知の条件を用いることができ、好ましくは一般的製造法 1-1 で示した同様の手法を用いることができる。より好ましくは N-アシル化と還元を連続して行う二段階法、アルデヒド類による還元的アミノ化またはハロゲン化アルキルもしくはアルキルスルホネート類による N-アルキル化等の手法が使用できる。また、化合物 (5 a) を出発原料として、まず工程 2 に示した製造法を適用し、引き続いて工程 1 に示した製造法を適用することによっても化合物 (5 d) もしくは化合物 (5 f) を製造できる。また、化合物 (5 a) を出発原料として、好ましいフタル酸誘導体 (6 a ; A はカルボキシル基、アルコキシカルボニル基またはクロロカルボニル基で置換される 6 員芳香環式基であり、 Y^1 は単結合、 X^2 は水酸基もしくは塩素原子である) を用いると、いくつかの当業者に公知の N-フタロイル化反応によって A と R° が環を形成する環状イミドを経由後、還元反応に供することで化合物 (5 d) を製造できる。N-フタロイル化反応は、多くの公知の文献、例えば、合成参考文献 1 や、T. Toru ら、「J. Org. Chem.」(1997 年、62 巻、8 号、p. 2652-2654) 等に記載されている手法を用いることができる。より好ましくは、化合物 (5 a) とフタル酸誘導体 (6 a) を酢酸中で加熱して脱水縮合する常法があり、具体的には下記製造例 112 に記述するとおりである。A と R° が環を形成するフタルイミド誘導体は、当業者に公知の還元反応に供することで、好ましいイソインドルイン誘導体 (5 d ; A は置換されてもよい 6 員芳香式基環であり、 R° は置換されてもよい C_{1-4} アルキル基で A と結合して環を形成し、 Y^1 は単結合である) に変換できる。

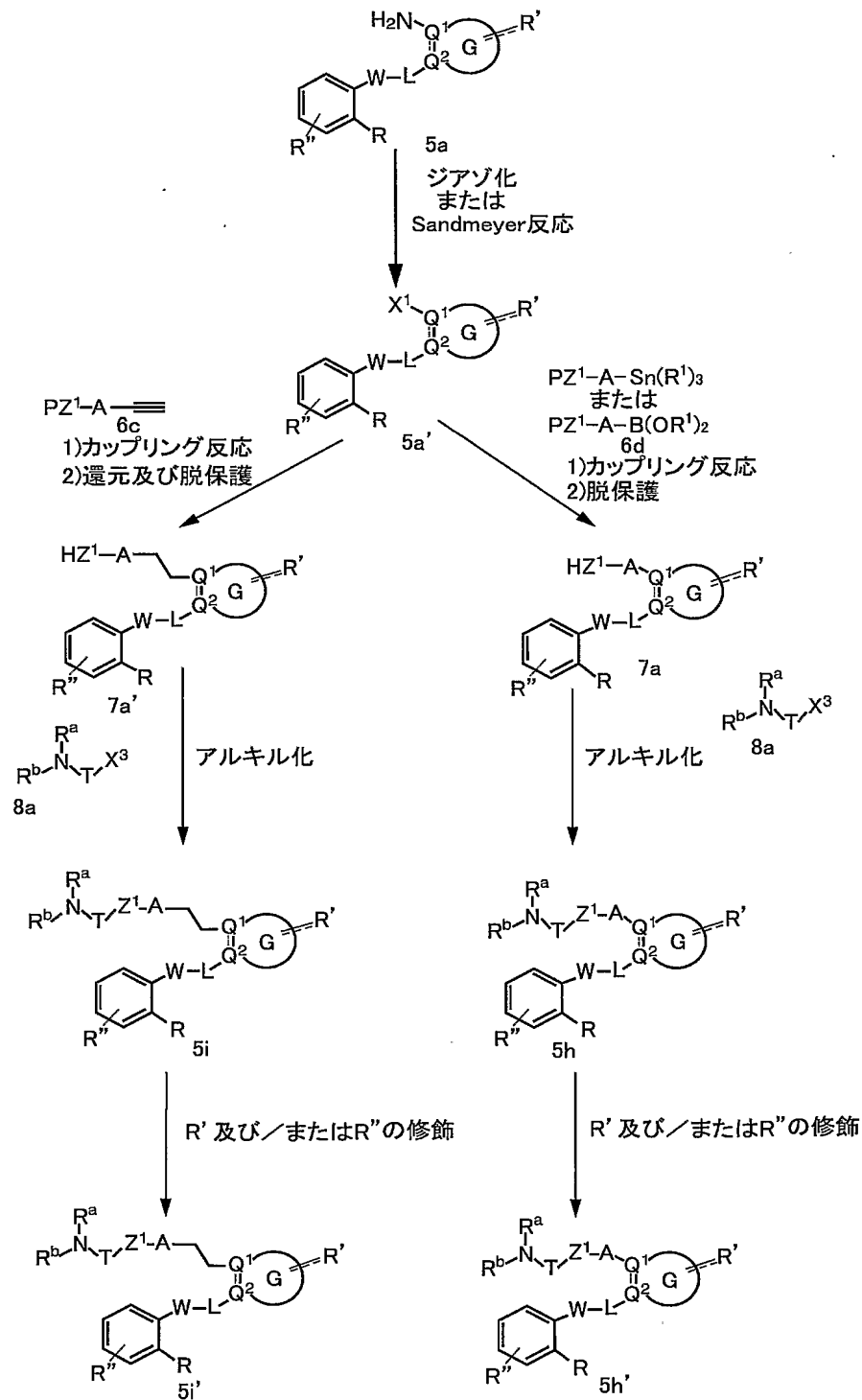
[化合物 (5 d') もしくは (5 f') の製造]

化合物 (5 d') もしくは化合物 (5 f') は一般的製造法 1 で示した工程に従い、化合物 (5 d) もしくは化合物 (5 f) の R' 及び／または R'' を修飾することで製造できる。

5 [一般的製造法 4]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法4



(式中、T、A、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R' 、 R'' 、W、R、 R^1 、L、 X^1 、 X^2 および X^3 は前記定義と同意義を、 Z^1 は V' ($l=0$) と同意義を、Pは酸素原子、硫黄原子または窒素原子の保護基をそれぞれ示し、本製造法において V' の最も好適な基は酸素原子および窒素原子であり、Pの最も好
5 適な基は① V' が酸素原子の場合ベンジル基またはアルキルシリル基② V' が窒素原子の場合ベンジル基またはアルキルカルバモイル基である。)

前記製造法4は一般的製造法2で得られる化合物(5a)をジアゾ化またはSandmeyer反応で(5a')とした後、アリールボロン酸誘導体またはアリールすず誘導体(6d)と遷移金属触媒を用いたカップリング反応
10 で Q^1 とAを結合させ、適切な脱保護反応により得られる化合物(7a)を経て、化合物(8a)によるアルキル化により化合物(5h)を得て、さらに一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾し、化合物(5h')を製造する方法であるか、または、化合物(5a')とアルキニル化合物(6c)のカップリング反応で Q^1 とAを結合させた化合物(7a')
15 を経て、前記同様アルキル化による化合物(5i)を経て一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することで化合物(5i')を製造する方法である。

[化合物(5a')の製造]

化合物(5a')を製造するジアゾ化またはSandmeyer反応条件は
20 アミンの性質によって著しく異なり、また反応を阻害しない限りにおいて限定されるものではないが、公知の方法(例えば「日本化学会編新実験化学講座(第14巻)有機化合物の合成と反応I」、丸善株式会社、1977年11月、p. 383-388など)を用いることができる。

[化合物(6d)の調製]

25 化合物(7a)を製造する反応において使用する好ましいアリールボロン酸誘導体またはアリールすず誘導体(6d)は、市販されているものでもよ

- いし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。アリールボロン酸誘導体は、トリアルキルボレート、好ましくはトリメチルボレートまたはトリイソプロピルボレートと、対応するアリールリチウム誘導体またはアリールマグネシウム誘導体を -50°C ～ -100°C で混合し、酸水
- 5 溶液で精製することによって調製される。アリールすず誘導体は、ハロトリアルキルスズ、好ましくは塩化トリメチルスズまたは塩化トリブチルスズと、対応するアリールリチウム誘導体を -50°C ～ -100°C で混合することによって調製される。市販されていないアリールリチウム誘導体は、*n*-ブチルリチウムまたは*tert*-ブチルリチウムと対応するハロゲン化物、好ま
- 10 しくは臭化物とをハロゲン金属交換させることによって調製される。市販されていないアリールマグネシウム誘導体は、金属マグネシウムまたはグリニャール試薬と対応するハロゲン化物、好ましくは臭化物とをハロゲン金属交換させることによって調製される。アリールすず誘導体は、ビストリアルキルスズ、好ましくはビス(トリブチル)すずまたはビス(トリメチル)すず
- 15 と対応するハロゲン化物、好ましくは臭化物を遷移金属触媒の存在下でカップリング反応に供しても調製される。好ましい遷移金属触媒としてはパラジウムまたはニッケル触媒であり、より好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの公知のパラジウム錯体が挙げられる。

[化合物(7a)の製造]

- 20 化合物(7a)を製造する第一段階のカップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルム
- 25 アミドまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくは1,4-ジオキサン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキ

シドである。反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃である。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましく、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。好ましい遷移金属触媒としてはパラジウムまたはニッケル触媒であり、より好ましくは酢酸パラジウム(I I)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの公知のパラジウム錯体が挙げられる。本反応は良好な結果を得るため、隣配位子、好ましくはトリフェニルホスフィン、トリーオートリールホスフィンまたはトリtertブチルホスフィンを添加してもよい。本反応は、出発原料としてアリール誘導体を用いる場合、良好な結果を得るため、ハロゲン化金属または4級アンモニウム塩、好ましくはヨウ化銅、塩化リチウムまたはテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。本反応は、出発原料としてアリールボロン酸誘導体を用いた場合、塩基の存在下において好ましい結果を得ることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたはリン酸カリウムなどである。

本反応工程の2段階目の脱保護反応は、公知の方法で行うことができる(例えば合成参考文献1など)。ベンジル基もしくはベンジルカルバモイル基の貴金属触媒の存在下で反応不活性溶媒中水素雰囲気下における脱保護反応、あるいは、tertブチルカルバモイル基もしくはアルキルシリル基の酸性条件における脱保護反応が好ましい。

[化合物(5h)の製造]

化合物（５h）は化合物（７a）とアルキル化剤（８a）を塩基性条件で反応させることにより製造することができる。本反応に用いるアルキル化剤（８a）は、市販されているものでもよいし、当業者に公知の手段で合成してもよく、合成する場合、対応するアルコール誘導体の水酸基を、ハロゲン化剤、好ましくは三臭化リン、塩化チオニル、臭化チオニルまたはトリフェニルホスフィン共存下におけるN-ブromoこはく酸イミドなどのブromo化剤もしくは四塩化炭素などでハロゲン化して得る方法や、あるいは、対応するアルコール誘導体の水酸基をスルホニルハロゲニド、好ましくはメタンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホニルクロリドで、スルホン酸エステルとして得る方法などがある。

本反応は、一般的には1当量の化合物（７a）と、1.5当量以上のアルキル化剤（８a）と、少なくとも2当量以上の炭酸アルカリ金属、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムと適当な溶媒の存在下で行う。この反応溶媒は、反応中常に不活性なままである溶媒またはその混合物であり、好ましくはテトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、アセトンまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなくアルキル化を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃であり、好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

[化合物（７a'）の製造]

化合物（７a'）は第一段階として化合物（５a'）とアルキニル化合物（６c）を遷移金属触媒の存在下でカップリング反応に供し、第二段階として貴金属触媒を使用する接触水素化に供することで得られる。本反応に用いるアルキニル化合物（６c）は、公知の方法で得られ（例えばR. P. Hsungら、「Tetrahedron Lett.」、1995年、36巻、26号、

p. 4 5 2 5 - 4 5 2 8)、具体的には対応するハロゲン化アリール誘導体とトリメチルシリルアセチレンとの園頭反応によって調製することができる。

化合物(7 a')を製造する第一段階のカップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定

5 はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンまたはN, N-ジメチルホルムアミドである。

10 反応温度はカップリング反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温~100℃である。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましく、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。好ましい遷移金属触媒としてはパラジウム触媒であり、より好ましくは酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの公知のパラジウム錯体が挙げられる。本反応は良好な結果を得る為、ハロゲン化金属または4級アンモニウム塩など、好ましくはヨウ

15 化銅、塩化リチウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドまたは酸化銀を添加してもよい。または、塩基の存在下でも好ましい結果を与えることができ、この際、使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり特に限定されるものではないが、好ましくはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどである。

25 化合物(7 a')を製造する第二段階目の還元及び脱保護反応は、当業者に公知の手法を用いることができ、ベンジル基が保護基として好ましく、パラ

ジウム、白金またはニッケル等の触媒を使用する接触水素化で都合よく行われる。

[化合物 (5 i) の製造]

化合物 (5 i) は上述の化合物 (5 h) と同様に製造することができ、化合物 (7 a') とアルキル化剤 (8 a) を塩基性条件下で反応させて得ることができる。

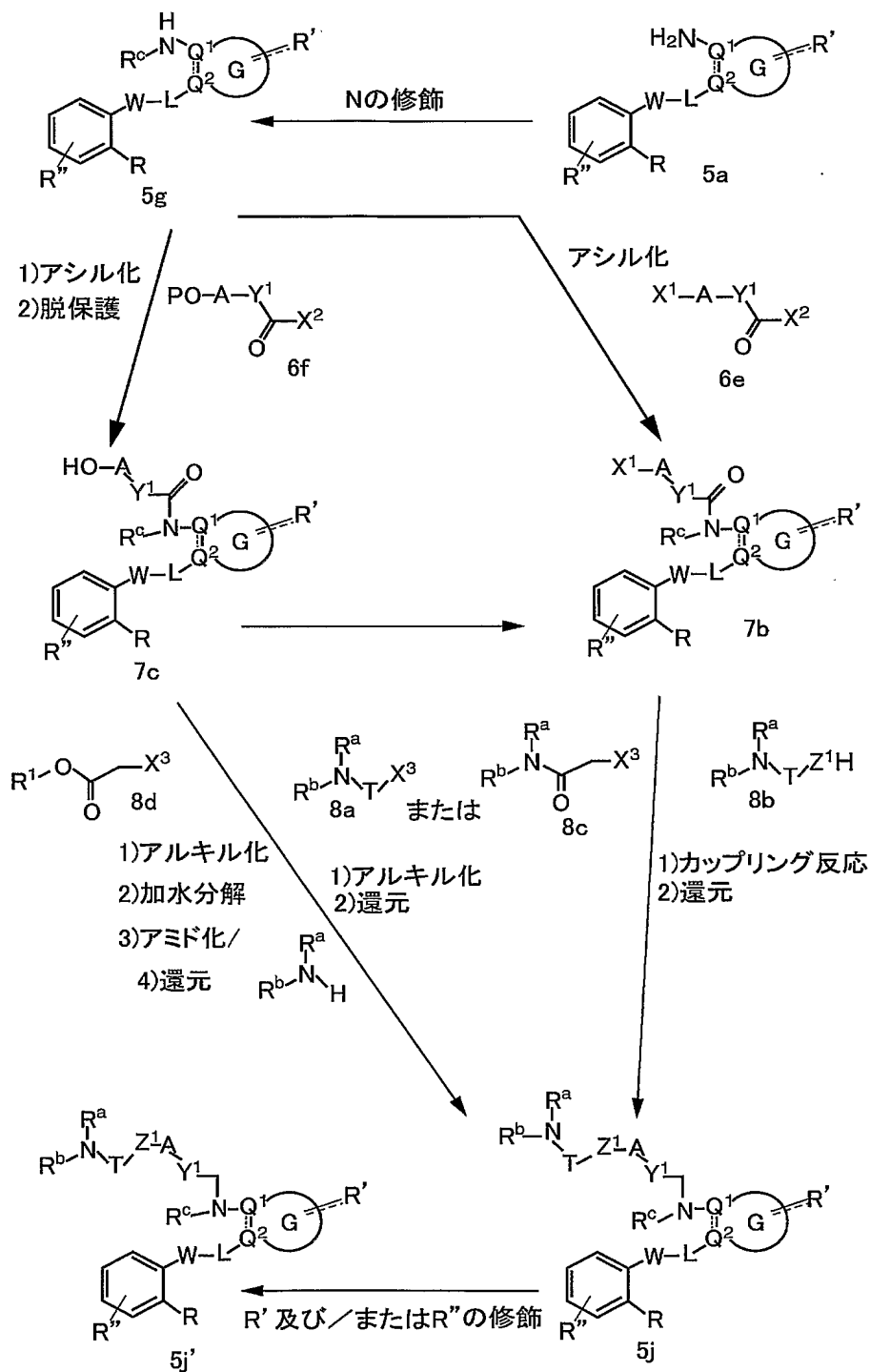
[化合物 (5 i') 及び化合物 (5 h') の製造]

化合物 (5 i') 及び化合物 (5 h') は一般的製造法 1 で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することで製造できる。

10 [一般的製造法 5]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法5



(式中、T、A、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R' 、 R'' 、W、R、 R^c 、 R^1 、L、 X^1 、 X^2 および X^3 は前記定義と同意義を、 Y^1 はYと同意義を、 Z^1 は V' ($k=0$) と同意義を、Pは酸素原子の保護基をそれぞれ示し、本製造法において V' の最も好適な基は酸素原子および窒素原子であり、Pの最も好適な基はベンジル基、アルキルシリル基またはアシル基である。)

前記製造法5は一般的製造法2で得られる化合物(5a)のアミン置換基を修飾し化合物(5g)とした後、化合物(6e)とのアシル化反応で化合物(7b)を経て、化合物(8b)との遷移金属触媒を用いたカップリング反応でAと Z^1 を結合させ化合物(5j)に変換し、さらに一般的製造法1
10 で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾し化合物(5j')を製造する方法であるか、または、化合物(5g)を適切な保護基を有する化合物(6f)でアシル化反応および脱保護反応で得られる化合物(7c)を経て、アルキル化剤(8a)、(8c)または(8d)との反応後、適切な変換に供し化合物(5j)に変換し、さらに一般的製造法1で示した工程に従い R'
15 及び/または R'' を修飾することで化合物(5j')を製造する方法である。また、化合物(7b)は、化合物(7c)の水酸基を X^1 に変換し、製造することもできる。

[化合物(5g)の調製]

化合物(5g)は化合物(5a)を一般的製造法1に示した同様の方法で
20 アミン置換基を修飾することで製造することができる。

[化合物(6e)の調製]

化合物(7b)を製造する反応において使用する好ましい化合物(6e)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。例えば、 X^2 が塩素原子である化合物(6e)は対応するカルボン酸誘導体(X^2 は水酸基)にハロゲン化剤、好ましくは塩化チオニルまたは塩化オキサリルを公知の方法を用いて反応させることにより
25

- 製造することができる。対応するカルボン酸誘導体 (X^2 は水酸基) は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよく、①対応するハロゲン誘導体をカルボン酸誘導体に変換する方法、②対応するアルコール誘導体をカルボン酸誘導体に酸化する方法、③
- 5 対応するアルデヒド誘導体をカルボン酸誘導体に酸化する方法等で製造することができる。

[化合物 (5 g) から化合物 (7 b) の製造]

- 化合物 (5 g) から化合物 (7 b) を製造する反応条件は、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、化合物 (6 e ; X^2 は塩素原子)
- 10 の場合、塩基性条件で化合物 (5 g) と混合することで都合よく化合物 (7 b) を製造でき、この際、使用する塩基、溶媒および反応温度は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは①ピリジン、ルチジン、キノリンまたはイソキノリン等を溶媒として用いる手法、②ピリジン、
- 15 トリエチルアミンまたはN, N-ジイソプロピルエチルアミンなどを塩基とし、反応中常に不活性なままである溶媒もしくはその混合物、好ましくはテトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサンなどを用いる手法、③アルカリ水溶液、好ましくは水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムなどの水溶液を塩基とし、ハロゲン化溶媒、好ましくはジクロロメタンもしくは1, 2-
- 20 -ジクロロエタン等の2層分配系を用いる手法がある。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなくアシル化を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温~100℃である。好ましい反応条件では、この反応は1~24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

- 化合物 (5 g) から化合物 (7 b) を製造する好ましい化合物 (6 e ; X^2 は水酸基) の場合、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、化合物 (6 e) を、適当なカルボン酸の混合酸無水物もしくは活性エス
- 25

テルで活性化し、化合物（5 g）と混合することで都合よく化合物（7 b）を製造でき、この際、使用する試薬、溶媒および反応温度は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましい活性化剤としてはクロロ炭酸エチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、アシルイミダゾール、ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミドまたは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の公知の試薬が用いられる。好ましい溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフランまたはN, N-ジメチルホルムアミドであり、反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなくアシル化を完結させるのに足る温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃である。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

〔化合物（8 b）の調製〕

化合物（7 b）から化合物（5 j）を製造する反応において使用する好ましい化合物（8 b）は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。例えば、Z¹が酸素原子であるアルコール化合物（8 b）は対応するカルボン酸誘導体もしくはアルデヒド誘導体を当業者に公知の還元反応に供することでアルコール体を製造できる。Z¹が窒素原子であるアミン化合物（8 b）は、①対応するニトリル誘導体等を当業者に公知の還元反応に供することでアミン体へと変換する方法、②対応するアルコール体を当業者に公知の手法でアミン体へと変換する方法、③対応するハロゲン化誘導体を当業者に公知の手法でアミン体へと変換する方法など多くの標準的な書物に記述されている手法で製造できる（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第14巻）有機化合物の合成と反応III」、丸善株式会社、1977年11月、p. 1332～1399および「有機化学実験のてびき（第3巻）合成反応I」、化学同人、1990年8月、p. 128～134など）。

[化合物 (7 b) から化合物 (5 j) の製造]

- 化合物 (7 b) から化合物 (5 j) を製造する反応条件は、当業者に公知の手法を用いることができ、第一段階として A と Z¹ を結合させ、第二段階として還元反応に付しカルボン酸アミド官能基をアミン官能基へと変換することで化合物 (5 j) を製造できる。A と Z¹ を結合する第一段階目の反応条件は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、化合物 (8 b) の Z¹ が酸素原子の場合、化合物 (7 b) の X¹ を脱離基とした塩基性条件下における置換反応が好ましい。この際、使用する塩基、溶媒および反応温度は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、
- 5 水素化カリウム、水素化ナトリウムまたは n-ブチルリチウムを塩基とし、反応中常に不活性なままである溶媒もしくはその混合物、好ましくはテトラヒドロフランもしくは N, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～200℃であり、より
- 10 好ましくは 50℃～150℃である。好ましい反応条件では、この反応は 1～24 時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

- 好ましい A と Z¹ を結合する第一段階目の反応条件は、化合物 (8 b) の Z¹ が酸素原子または窒素原子の場合、遷移金属触媒を用いたカップリング
- 20 反応が良好である。本反応の反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましい溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼンまたはトルエンである。反応温度はカップリング反応を完結
- 25

させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは60℃～120℃である。本反応は不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましく、より好ましくは窒素またはアルゴン雰囲気下で行う。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。

- 5 好ましい遷移金属触媒は公知のパラジウム錯体であり、より好ましくは酢酸パラジウム(II)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの公知のパラジウム錯体が挙げられる。さらに本反応は良好な結果(必要な反応温度の低減、反応
- 10 時間短縮または収率向上)を得るため、隣配位子(好ましくはトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリールホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2'-(ジメチルアミノ)-1,1'-
- 15 ビナフチル、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンまたはXantphos(P. W. N. M. van Leeuwenら、「Tetrahedron Lett.」、1999年、40巻、19号、p. 3789-3790を参照)等)もしくはイミダゾリウム型カルベン配位子(例えば、S. P. Nolanら、「Org. Lett.」、1999年、1巻、8号、p.
- 20 1307-1309に記載)を添加してもよい。また本反応は、塩基の存在下で好ましい結果を与えることができ、この際使用する塩基は、本反応様のカップリング反応で使用されるものであれば特に限定されないが、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ナトリウム*tert*-ブトキシド、カリウム*tert*-ブトキシドまたはリチウム
- 25 ムヘキサメチルジシラジド等がある(例えば、S. L. Buchwaldら、「J. Am. Chem. Soc.」、2001年、123巻、p. 10770

—10771)。

化合物(5j)を製造する工程の第二段階目の還元反応は、当業者に公知の手段を用いることができる。反応溶媒は、出発原料、使用する試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解する不活性溶媒であれば特に限定はされないが、好ましくは、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフランである。好ましい還元剤は公知のボランもしくは水素化リチウムアルミニウムである。本反応で用いる反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなく還元反応を完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは0℃～室温である。好ましい反応条件では、本反応は0.1
5 ～12時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。本還元反応は、出発原料のアミド官能基1モル当量に対して3当量以上の水素化リチウムアルミニウムを不活性溶媒、好ましくはジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフランに懸濁後、0℃で水素化リチウムアルミニウムと同一当量の塩化アルミニウムを加えた後、好ましくは0.1～1時間攪
10 拌の後、出発原料を加える手順がより好ましく、良好な結果(反応時間短縮および収率向上等)を得ることができる。

[化合物(6f)の調製]

化合物(7c)を製造する反応において使用する好ましい化合物(6f)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の
20 手段で合成してもよい。例えば、X²が塩素原子である化合物(6f)は対応するカルボン酸誘導体(X²は水酸基)にハロゲン化剤、好ましくは塩化チオニルまたは塩化オキサリルを公知の方法を用いて反応させることにより製造することができる。対応するカルボン酸誘導体(X²は水酸基)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で
25 合成してもよく、①対応するハロゲン誘導体をカルボン酸誘導体に変換する方法、②対応するアルコール誘導体をカルボン酸誘導体に酸化する方法、③

- 対応するアルデヒド誘導体をカルボン酸誘導体に酸化する方法などで製造することができる。化合物（6 f）のヒドロキシ保護基Pは本反応条件に許容できるものであれば特に限定されるものではないが、合成参考文献1の第三章に記載されている置換基などを用いることができ、好ましくはアルキル基、
- 5 ベンジル基、アルキルシリル基、アシル基などであり、より好ましくは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基またはアセチル基である。

[化合物（7 c）の製造]

- 化合物（5 g）から化合物（7 c）を製造する第一段階目のアシル化反応は、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、前記化合物（7
- 10 b）を製造する反応条件と同様の手法で都合よく化合物（7 c）を製造できる。

- 化合物（5 g）から化合物（7 c）を製造する第二段階目の脱保護反応は、当業者に公知の手法を用いることができ、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、例えば合成参考文献1の第三章に記載されている手法
- 15 を用いることができる。好ましくは、保護基Pがベンジルエーテル基である場合、貴金属触媒を用いた水素雰囲気下における脱保護反応、あるいは、保護基Pがtert-ブチルジメチルシリル基である場合、酸性条件下もしくはテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いる脱保護反応、あるいは、保護基Pがアセチル基である場合、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウム等を用いた脱保護反応が都合がよい。
- 20

[化合物（8 a）、（8 c）または（8 d）の調製]

- 化合物（7 c）から化合物（5 j）を製造する反応において使用する好ましいアルキル化剤（8 a）、（8 c）または（8 d）は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。
- 25 例えば、アルキル化剤（8 a）は一般的製造法4で述べた同様の手法で製造することができる。アルキル化剤（8 c）は公知の対応するアミンを α -ハ

ロゲノハロゲン化アセチルでアシル化する手法や、または α -ヒドロキシハロゲン化アセチルでアシル化後水酸基をスルホン酸エステルへ変換する手法で製造することができる。好ましいアルキル化剤(8 d)はブromo酢酸エチルもしくはブromo酢酸 *tert*-ブチルである。

5 [化合物(7 c)から化合物(5 j)の製造]

化合物(7 c)から化合物(5 j)を製造する第一段階目のアルキル化の反応条件は、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法4で述べた同様の手法を用いることができる。

- 10 アルキル化剤(8 a)もしくは(8 c)を用いた場合、化合物(5 j)を製造する二段階目の反応としては還元反応が好ましい。この際、使用する試薬、溶媒および反応温度は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましくは、前述の化合物(7 b)から化合物(5 j)を製造する第二段階目の還元反応と同様の条件を用いることができる。

- 15 アルキル化剤(8 d)を用いた場合、化合物(5 j)は、前述のアルキル化を行い、二段階目の反応として公知の手法でアルカリ加水分解に付し、三段階目として市販されているかまたは公知のアミン化合物と公知の方法でアミド結合を形成し、四段階目で前記記載と同様の還元反応に供することでも製造できる。

[化合物(7 c)から化合物(7 b)の製造]

- 20 化合物(7 c)から化合物(7 b)を製造する工程は、出発原料により異なり特に限定されるものではないが、例えば、一般的製造法1の化合物(6 b)の合成方法と同様の手法を用いることができる。

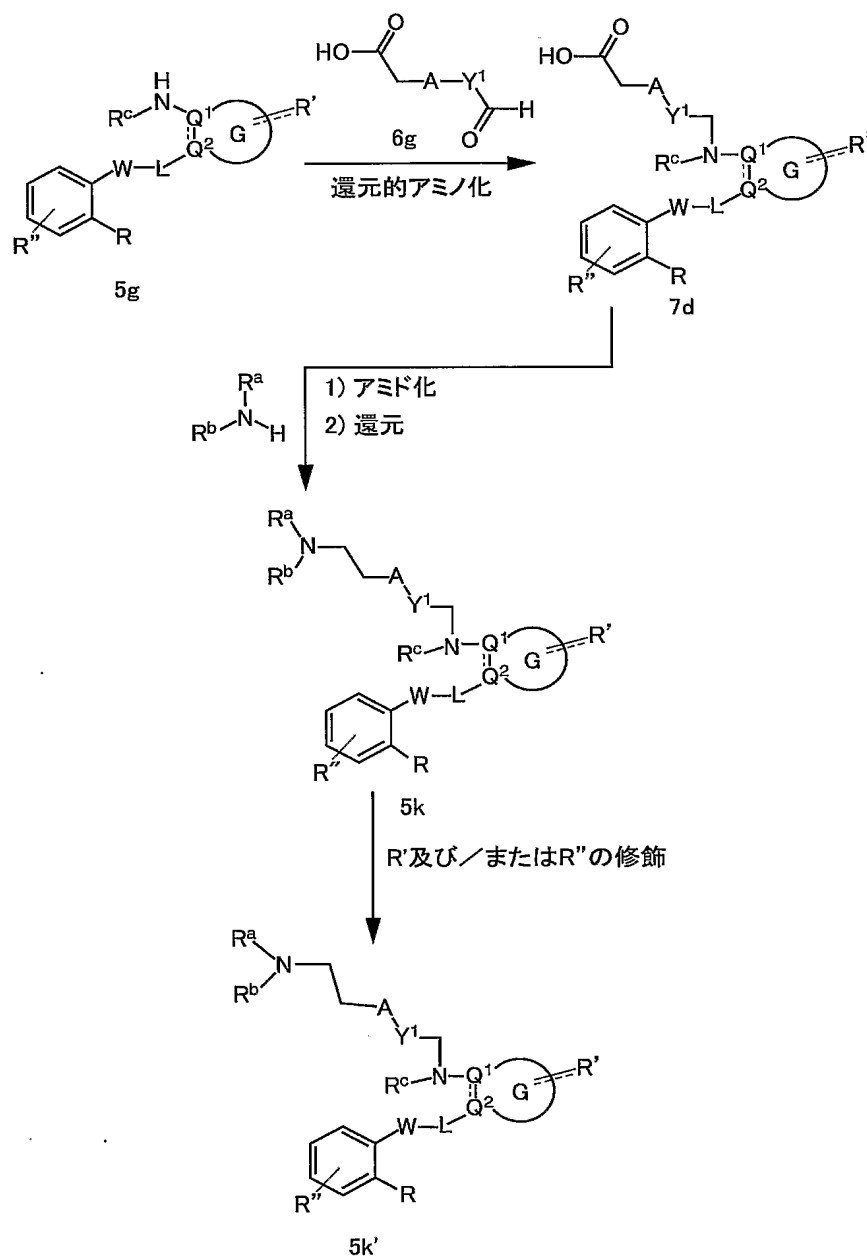
[化合物(5 j')の製造]

- 25 化合物(5 j')は一般的製造法1で示した工程に従いR'及び/またはR''を修飾することで化合物(5 j)から製造できる。

[一般的製造法6]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法6



(式中、A、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R' 、 R'' 、W、R、 R^c およびLは前記定義と同意義を、 Y^1 はYと同意義である。)

前記製造法6は一般的製造法5で得られる化合物(5g)とホルミルカルボン酸誘導体(6g)の還元的アミノ化反応により化合物(7d)とし、アミン化合物とアミド結合を形成後還元反応に付し化合物(5k)を経て、一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することで化合物(5k')を製造する方法である。

[化合物(6g)の調製]

化合物(7d)を製造する反応において使用する好ましい化合物(6g)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。例えば、対応するヒドロキシメチルカルボン酸エステル誘導体を当業者に公知の手段で酸化反応後加水分解しホルミルカルボン酸へ変換する方法で製造できる。酸化反応は二酸化マンガンを経用する酸化、あるいは塩化オキサリル、トリフルオロ無水酢酸または三酸化硫黄-ピリジン錯体などを親電子剤とするジメチルスルホキシド酸化が好ましい。好ましい化合物(6g)はハロメチルカルボン酸誘導体を公知の酸化反応に供することでも製造できる(例えば、「Org. Synth.」、1963年、4巻、p. 690-693)。具体的には下記製造例170に記述するとおりである。

20 [化合物(7d)の製造]

化合物(5g)から化合物(7d)を製造する還元的アミノ化反応は、当業者に公知の手法を用いることができる。好ましくは、一般的製造法1で述べた還元的アミノ化反応と同様の手法を用いることができる。

化合物(5k)を製造する反応において使用する好ましいアミン誘導体は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。例えば、2級アミン誘導体は市販の1級アミン誘導体

- を当業者に公知の手法、好ましくはアシル化と還元反応の２段階の反応または還元的アミノ化で２級アミンへと変換し製造することができる。また、アミン誘導体はハロゲン誘導体もしくはアルコール誘導体から製造することができ、多くの標準的な書物に記述されている手法で製造できる（例えば「日本化学会編新実験化学講座（第１４巻）有機化合物の合成と反応ⅠⅠⅠ」、丸善株式会社、１９７７年１１月、p. １３３２－１３９９および「有機化学実験のてびき（第３巻）合成反応Ⅰ」、化学同人、１９９０年８月、p. １２８－１３４など）。
- 5

[化合物（５ｋ）の製造]

- 10 化合物（７ｄ）から化合物（５ｋ）を製造するアミド化反応および還元反応は、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法１で述べた化合物（２ａ）の製造法と同様の手法を用いることができる。すなわち、化合物（７ｄ）のカルボン酸官能基を、ハロゲン化剤で酸ハロゲン化物に変換後、塩基性条件下アミン誘導体とアミド結合を形成し、還元反応
- 15 に供する手法が好ましい。具体的には下記実施例７１５に記述するとおりである。

- 化合物（５ｋ）を製造する手法は、化合物（７ｄ）のカルボン酸官能基を混合酸無水物もしくは活性エステルで活性化し、アミン誘導体とアミド結合を形成後、還元反応に供する手法も好ましい。第一段階目のアミド化反応は、
- 20 使用する試薬、溶媒、反応温度および出発原料により異なり特に限定されるものではないが、好ましい活性化剤としてはクロロ炭酸エチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、アシルイミダゾール、ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドまたは１-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の公知の試薬が用いられる。好ましい溶媒としては、ジク
- 25 ロロメタン、テトラヒドロフランまたは*N,N*-ジメチルホルムアミドであり、反応温度は好ましくない副生成物の形成を促進することなくアシル化を

完結させるのに足りる温度とすべきであり、好ましくは室温～100℃である。好ましい反応条件では、この反応は1～24時間で完了し、反応の進行は公知のクロマトグラフィー技術で監視できる。第二段階目の還元反応は、当業者に公知の手法を用いることができ、前記で述べた同様の手法が好まし

5 い。

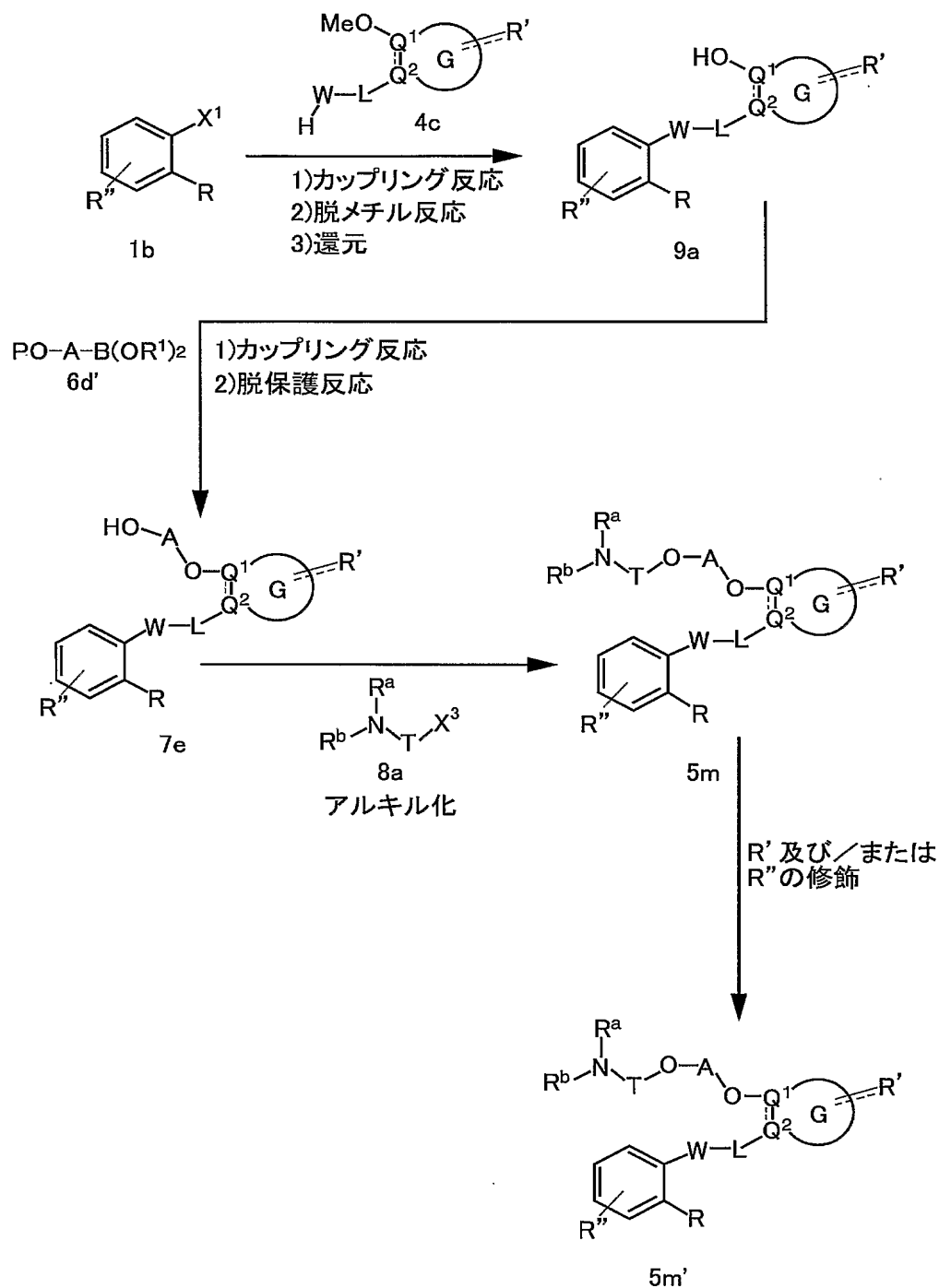
[化合物(5k')の製造]

化合物(5k')は一般的製造法1で示した工程に従いR'及び／またはR''を修飾することで化合物(5k)から製造できる。

[一般的製造法7]

10 本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法7



(式中、L、W、T、A、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R' 、 R'' 、R、 R^1 、 X 、 X^1 および X^3 は前記定義と同意義であり、 X は環Gと結合して環を形成してもよい。Pは酸素原子の保護基を示す。本製造法におけるLの好適な置換基は単結合であり、Wの好適な置換基は $-CHX-CH_2-$ もしくは $-CHX-C(=O)-$ であり、Pの好適な置換基はベンジル基もしくはアルキルシリル基である。)

前記製造法7は一般的製造法2で得られる化合物(1b)と化合物(4c)を遷移金属触媒を用いたカップリング反応後、脱メチル化反応に付し、適宜置換基変換を経て化合物(9a)に変換し、アリールボロン酸誘導体(6d')とのカップリング反応と、保護基Pの脱保護反応の2段階反応で化合物(7e)とし、化合物(8a)によるアルキル化により化合物(5m)を得て、さらに一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することで化合物(5m')を製造する方法である。

[化合物(4c)の調製]

化合物(9a)の製造に使用する好ましい化合物(4c)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。例えば、4-フェニル酪酸誘導体を出発原料とし、当業者に公知のFriedel-Craftsアシル化反応を鍵反応とする分子内環化反応により、1-テトラロン誘導体(4c)を合成することができる。3-フェニルプロピオン酸誘導体を出発原料とすると1-インダノン誘導体(4c)を合成することができる(例えば、R. J. Heffnerら、「Synth. Commun.」、1991年、21巻、21号、p. 2231-2256)。具体的には下記製造例175に記述するとおりである。

[化合物(9a)の製造]

化合物(9a)は、当業者に公知の手法を用いることで製造することができ、化合物(1b)と化合物(4c)の遷移金属触媒を用いたカップリング

反応後、脱メチル化反応、還元反応の三段階の手法を経て製造することができる。化合物(1 b)と化合物(4 c)のカップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法1で述べたような条件を用いることができる。より好ましくは、S. L. Buchwaldら、「J. Am. Chem. Soc.」、2000年、122巻、p. 1360-1370または、J. F. Hartwigら、「J. Am. Chem. Soc.」、1999年、121巻、p. 1473-1478に記載されているような反応条件を用いることができる。化合物(9 a)の製造における第二段階目の脱メチル化反応条件は、出発原料および溶媒などによって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の条件を用いることができ、好ましくは、一般的製造法1-1の化合物(6 b)の調製で述べた同様の条件を用いることができる。より好ましくは、J. S. Yadavら、「Chem. Lett.」、2000年、p. 738-739に記載されている条件であり、塩化セリウムとヨウ化ナトリウムの共存下アセトニトリル溶媒にて加熱還流すると都合よく脱メチル化反応が進行する。具体的には下記製造例192に記述するとおりである。化合物(9 a)の製造における第三段階目の還元反応条件は、出発原料および溶媒などによって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の条件を用いることができ、好ましくは、一般的製造法1-2の化合物(2 f)の調製で述べた同様の条件を用いることができる。より好ましくは、カルボニル基を金属還元試薬で還元後、貴金属触媒を使用する接触水素化に付す条件であり、具体的には下記製造例178に記述するとおりである。

[化合物(6 d')の調製]

25 化合物(7 e)の製造に使用する好ましいアリールボロン酸誘導体(6 d')は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の

手段で合成してもよい。市販されていないアリールボロン酸誘導体 (6 d') は、一般的製造法 4 の化合物 (6 d) の調製で述べた同様の手法で合成できる。

[化合物 (7 e) の製造]

- 5 化合物 (7 e) は、当業者に公知の手法を用いることで製造することができ、アリールボロン酸誘導体 (6 d') との遷移金属を用いたカップリング反応と、保護基 P の脱保護反応の二段階反応で製造することができる。化合物 (9 a) と化合物 (6 d') のカップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、
- 10 当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法 1 で述べたような条件を用いることができる。より好ましくは、D. M. T. Chan ら、「Tetrahedron Lett.」、1998 年、39 巻、p. 2933-2936 または、D. A. Evans ら、「Tetrahedron Lett.」、1998 年、39 巻、p. 2937-2940 に記載されているような反応条件を用いることができる。化合物 (7 e) の製造における第二段階目の脱保護反応条件は、出発原料および溶媒などによって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の条件を用いることができ、好ましくは、一般的製造法 4 の化合物 (7 a) の製造で述べた同様の条件を用いることができる。

20 [化合物 (5 m) の製造]

化合物 (5 m) は、当業者に公知の手法を用いることで製造することができ、化合物 (7 e) と一般的製造法 4 で述べた化合物 (8 a) を公知のアルキル化反応に供することで製造できる。好ましくは、一般的製造法 4 の化合物 (5 h) の製造法で述べた同様の手法で製造できる。

25 [化合物 (5 m') の製造]

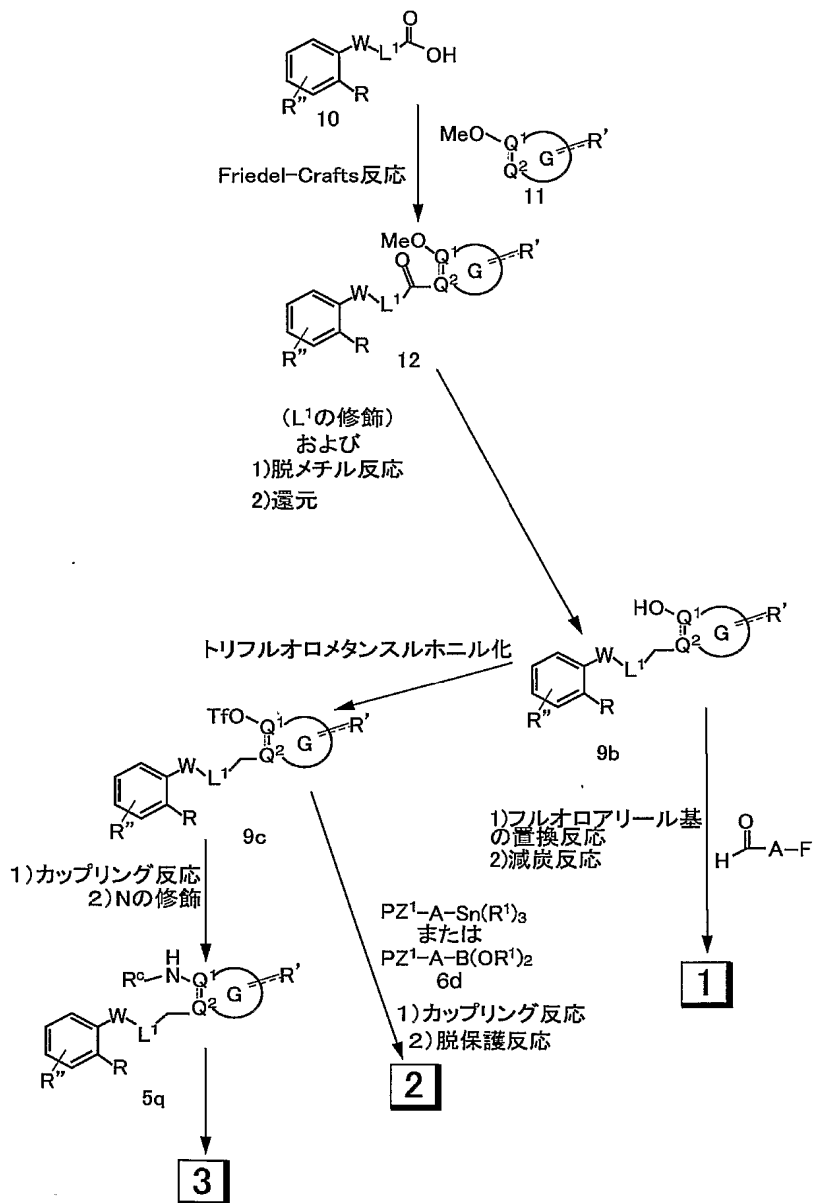
化合物 (5 m') は一般的製造法 1 で示した工程に従い、化合物 (5 m) の

R' 及び/またはR'' を修飾することで製造できる。

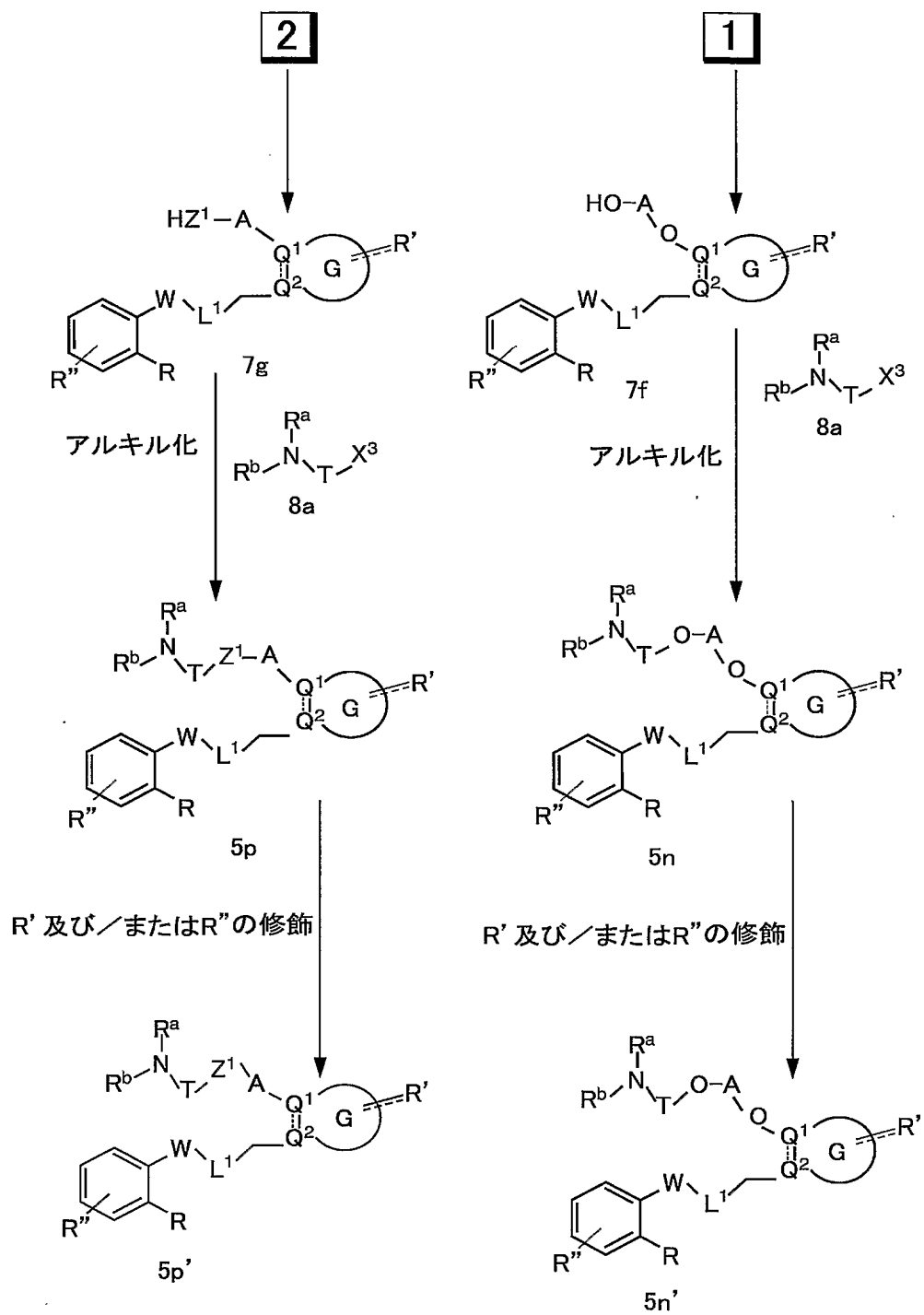
[一般的製造法 8]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法8-1



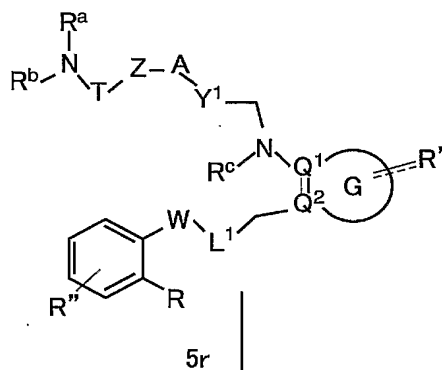
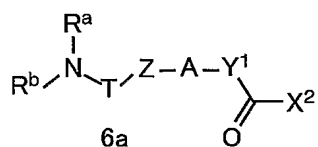
一般的製造法8-2



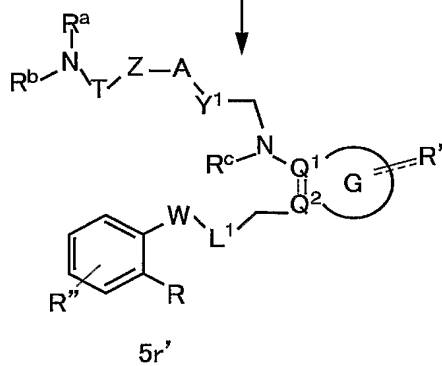
一般的製造法8-3

3

1)アシル化
2)還元 or
還元的アミノ化



R' 及び/またはR''の修飾



(式中、T、A、環G、 Q^1 、 Q^2 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 R'' 、W、R、 R^1 、 X^2 、 X^3 、Zおよび Y^1 は前記定義と同意義を、 L^1 はLと同意義を、 Z^1 は V' ($l=0$) と同意義を、Pは酸素原子、硫黄原子または窒素原子の保護基をそれぞれ示し、本製造法において V' の最も好適な基は酸素原子および窒素原子であり、Pの最も好適な基は① V' が酸素原子の場合アシル基、ベンジル基またはアルキルシリル基② V' が窒素原子の場合ベンジル基またはアルキルカルバモイル基である。)

前記製造法8はカルボン酸誘導体(10)とメトキシアリール誘導体(11)とのFriedel-Craftsアシル化反応で Q^2 をアシル化した化合物(12)とした後、メトキシ基の脱メチル化反応及びカルボニル基の還元反応により化合物(9b)を経て、フルオロアリールアルデヒド誘導体によるアリール化及び酸化による減炭反応で Q^1 とAをエーテル結合させた化合物(7f)とした後、化合物(8a)によるアルキル化により化合物(5n)を得て、さらに一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾し、化合物(5n')を製造する方法であるか、または、化合物(9b)をトリフルオロメタンスルホン化して得られる化合物(9c)とアリールボロン酸誘導体またはアリールすず誘導体(6d)とのカップリング反応で Q^1 とAを結合させた化合物(7g)を経て、前記同様アルキル化による化合物(5p)を得て、一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することで化合物(5p')を製造する方法であるか、または、化合物(9c)とアミンとのカップリング反応で化合物(5q)とした後、カルボン酸誘導体(6a; X^2 は水酸基もしくは塩素原子)によりN-アシル化して、さらにカルボン酸アミドを還元するか、もしくはアルデヒド誘導体(6a; X^2 は水素原子)による還元的アミノ化反応により化合物(5r)を得て、一般的製造法1で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することで化合物(5r')を製造する方法である。

[化合物(10)の調製]

化合物(12)を製造する反応において使用するカルボン酸誘導体(10)は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段により製造される。好ましくは、対応するアルコール誘導体もしくはアルデヒド誘導体を過マンガン酸カリウム、酸化銀、活性二酸化マンガン、二クロム酸ピリジニウムなどの酸化剤により酸化する方法や、対応するエステルを酸またはアルカリにより加水分解する方法などが挙げられる。具体的には、「第4版実験化学講座 第22巻 有機合成IV 酸・アミノ酸・ペプチド」、日本化学会編、丸善株式会社、1992年11月、p. 1-14などに記載されている手法で調製できる。

[化合物(11)の調製]

メトキシアリール誘導体(11)は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段により製造される。例えば、対応するハロゲン化アリールとメタノールとの塩基性条件下での置換反応や、ハロゲン化アリールとメタノールとの遷移金属触媒存在下でのカップリング反応などが挙げられる。好ましいメトキシアリール誘導体(11)は、アニソールもしくは1,3-ジメトキシベンゼンである。

[化合物(12)の製造]

化合物(12)は公知のFriedel-Craftsアシル化反応にて製造できる。好ましくは、一般的製造法1-2で述べた化合物(2e)の調製と同様の方法を用いることができる。

[化合物(9b)の製造]

化合物(9b)は第一段階として化合物(12)を脱メチル化反応に供し、第二段階としてカルボニル基をメチレン基に還元することで製造できる。化合物(9b)を製造する第一段階の脱メチル化反応の条件は、当業者に公知の条件を用いることができ、多くの公知の文献、例えば、T. Greene

- ら、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition」、John Wiley & Sons, Inc.、ニューヨーク、1991年、p. 15-17などに数多く記載されている条件を用いることができる。好ましくは、J. S. Yadav
- 5 ら、「Chem. Lett.」、2000年、7号、p. 738-739などに記載されている、アセトニトリル中、塩化セリウム及びヨウ化ナトリウムを用い、加熱還流して反応させる手法である。具体的には製造例192に記述するとおりである。化合物(9b)を製造する第二段階はカルボニル基のメチレン基への還元反応であり、当業者に公知の方法を用いることができる。
- 10 好ましくは、一般的製造法1において述べた方法を用いることができる。本工程では、D. Mitchellら、「Tetrahedron Lett.」、1995年、36巻、30号、p. 5335-5338に記載されている手法が好適であり、具体的には製造例185に示すとおりである。本工程において、第一段階の脱メチル化反応に供する前に、当業者に公知の手法で適宜
- 15 L^1 の修飾が可能であり、具体的には製造例181に示すとおりである。

[化合物(7f)の製造]

- 化合物(7f)は第一段階として化合物(9b)をフルオロアリアルアルデヒド誘導体によりアリアル化した後、第二段階としてホルミル基を酸化して水酸基に変換することにより製造できる。化合物(7f)を製造する第一
- 20 段階に用いるフルオロアリアルアルデヒド誘導体は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段により製造される。例えば、対応するアルコール誘導体をクロクロム酸ピリジニウム、活性二酸化マンガン、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル(Swern酸化)などの酸化剤により酸化する方法、対応するハロゲン化アリアルをブチルリチウムなどのアルキル
- 25 リチウム誘導体でリチオ化した後、N,N-ジメチルホルムアミドなどのホルミル化剤を作用させる方法、または、遷移金属触媒存在下で対応するハロ

ゲン化アリールと一酸化炭素とをカップリングさせる方法などが挙げられる。具体的には、「第4版実験化学講座 第21巻 有機合成III アルデヒド・ケトン・キノン」、日本化学会編、丸善株式会社、1991年2月、p. 1-148などに記載されている手法で調製できる。化合物(7f)を製造する第一段階はフルオロアリールアルデヒド誘導体を用いた化合物(9b)のO-アリール化反応である。本工程は、当業者に公知の方法を用いることができ、例えば、アルカリ金属炭酸塩を塩基として用い加熱する方法が好ましい。化合物(7f)を製造する第二段階はホルミル基を水酸基に変換する反応である。本工程は当業者に公知の方法により行うことができ、好ましくは、アルデヒド誘導体に塩基性条件下で過酸化水素を反応させて得られるアリールホルメートを加水分解する方法や、アルデヒド誘導体を過酢酸、トリフルオロ過酢酸またはm-クロロ過安息香酸などの過酸によりフェノールエステルに酸化し(Baeyer-Villiger酸化)、得られたエステルを加水分解する方法などが挙げられる。好ましくは、G. W. Yeagerら、「Synthesis」、1991年、1号、p. 63-68などに記載されている手法を用いることができ、具体的には、製造例190に示すとおりである。

[化合物(5n)の製造]

化合物(5n)は化合物(7f)と一般的製造法4で述べたアルキル化剤(8a)を塩基性条件下で反応させることにより製造することができる。化合物(7f)とアルキル化剤(8a)との反応条件は、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは一般的製造法1において述べた条件を用いることができる。より好ましくは、アルカリ金属水素化物を塩基として用いる方法が挙げられ、具体的には、製造例40に記述するとおりである。

[化合物(5n')の製造]

化合物(5n')は一般的製造法1で示した工程に従いR'及び/またはR''

を修飾することにより製造できる。

[化合物 (9 c) の製造]

化合物 (9 b) をトリフルオロメタンスルホン化して化合物 (9 c) を得る工程は、当業者に公知の手段により達成される。好ましくは、一般的製造法 1 で述べた方法を用いることができ、より好ましくは、市販で入手可能なトリフルオロメタンスルホン酸無水物をピリジン、ルチジンなどの塩基存在下に反応させる方法や、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドなどのスルホン酸誘導体を塩基性条件下で反応させる方法などを用いることができる。

10 [化合物 (7 g) の製造]

化合物 (7 g) は第一段階として化合物 (9 c) を一般的製造法 4 で示した方法を用いて調製したアリアルボロン酸誘導体またはアリアルすず誘導体 (6 d) とのカップリング反応に供し、第二段階として適切な脱保護反応を行うことにより製造できる。化合物 (7 g) を製造する第一段階は、当業者に公知の方法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法 4 において述べた方法を用いることができる。例えば、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) などのパラジウム錯体を触媒として用いるカップリング反応などが好ましい。化合物 (7 g) を製造する第二段階の脱保護反応は、当業者に公知の方法を用いることができ、多くの公知の文献、例えば、T. Greene ら、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition」、John Wiley & Sons, Inc.、ニューヨーク、1991 年などに数多く記載されている公知の方法で行うことができる。好ましくは、ベンジル基もしくはベンジルカルバモイル基の貴金属触媒存在下での接触水素化による脱保護反応、あるいは、tert-ブチルカルバモイル基もしくはアルキル

シリル基の酸性条件における脱保護反応を用いることができる。

[化合物 (5 p) の製造]

化合物 (5 p) は上述の化合物 (5 n) の製造と同様に、化合物 (7 g) をアルキル化剤 (8 a) と塩基性条件で反応させることにより製造することができる。

[化合物 (5 p') の製造]

化合物 (5 p') は上述の化合物 (5 n') の製造と同様に、一般的製造法 1 で示した工程に従い R' 及び/または R'' を修飾することにより製造できる。

10 [化合物 (5 q) の製造]

化合物 (5 q) は第一段階として化合物 (9 c) をアミン誘導体とのカップリング反応に供し、第二段階として Q^1 に隣接する窒素原子の置換基に適切な修飾を加えることにより製造できる。化合物 (5 q) を製造する第一段階に用いるアミン誘導体は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段により製造される。例えば、「第 4 版実験化学講座 第 20 巻 有機合成 I I アルコール・アミン」、日本化学会編、丸善株式会社、1992 年 7 月、p. 279-318 などに記載されている方法で調製できる。化合物 (5 q) を製造する第一段階は化合物 (9 c) とアミン誘導体とのカップリング反応である。本工程は、当業者に公知の方法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法 1 において述べた方法を用いることができる。より好ましくは、J. P. Wolfe ら、「Tetrahedron Lett.」、1997 年、38 巻、36 号、p. 6367-6370 に記載されている方法である。化合物 (5 q) を製造する第二段階は Q^1 に隣接する窒素原子の置換基を修飾するものである。本工程における修飾が脱保護反応である場合には、多くの公知の文献、例えば、T. Greene ら、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd

edition」、John Wiley & Sons. Inc.、ニューヨーク、1991年などに数多く記載されている公知の方法で行うことができる。また、一般的製造法1で述べたように、N-アシル化とそれに引き続くカルボン酸アミド官能基の還元、還元的アミノ化、またはN-アルキル化

5 などの方法により窒素原子を修飾してもよい。

[化合物(5r)の製造]

化合物(5r)は化合物(5q)と化合物(6a)との反応により得られる。本工程に用いる化合物(6a)は、市販で入手可能であるか、または、当業者に公知の手段により製造され、好ましくは、一般的製造法1で示した
10 方法で調製できる。化合物(5q)から化合物(5r)を製造する工程は、当業者に公知の方法を用いることができ、好ましくは一般的製造法1で示した方法を用いることができる。すなわち、化合物(6a; X²は水素原子)を用いた還元的アミノ化や、化合物(6a; X²は水酸基もしくは塩素原子)によるN-アシル化の後にカルボン酸アミド官能基を還元する二段階法など
15 が挙げられる。

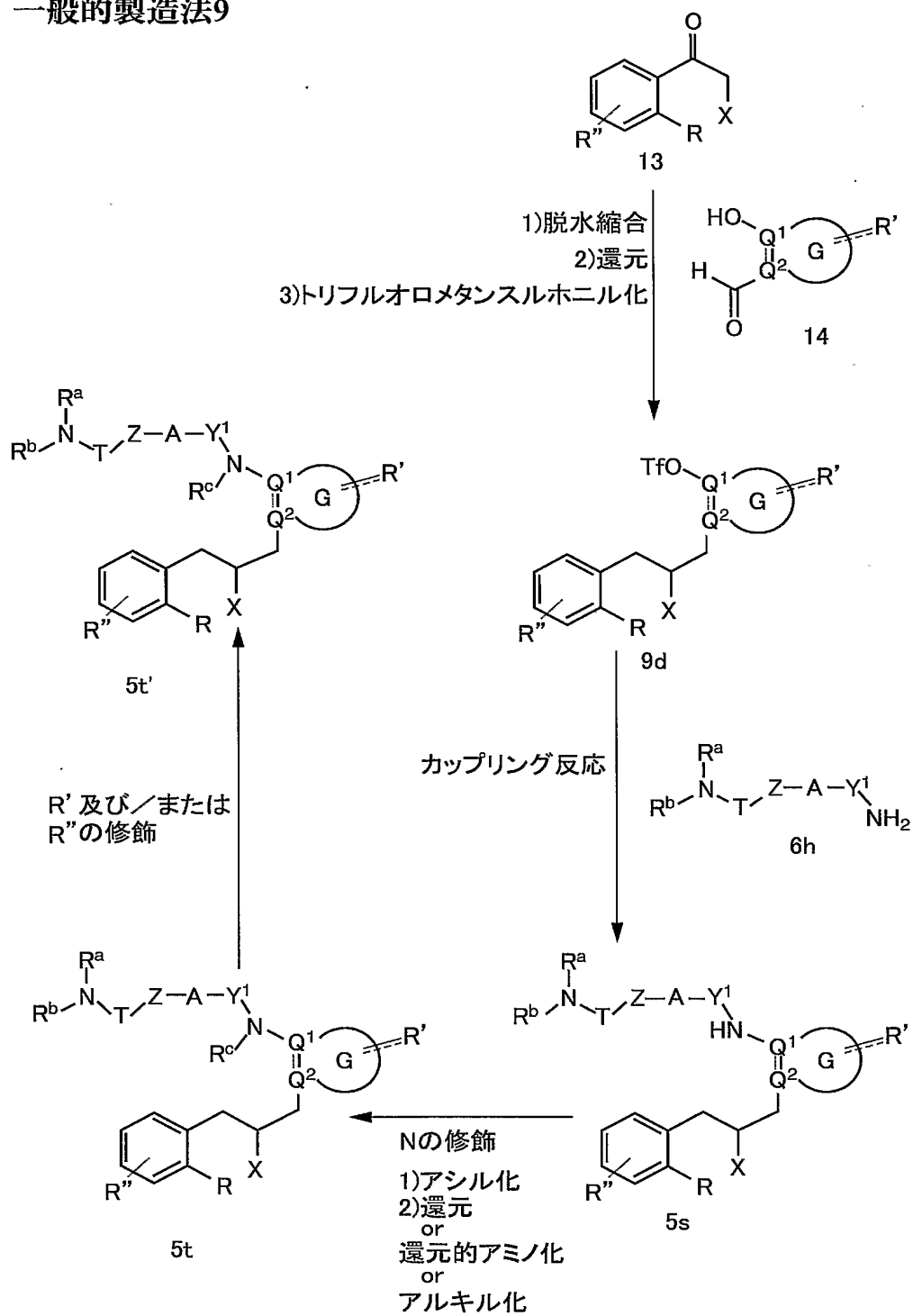
[化合物(5r')の製造]

化合物(5r')は上述の化合物(5n')の製造と同様に、一般的製造法1で示した工程に従いR'及び/またはR''を修飾することにより製造できる。

20 [一般的製造法9]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

一般的製造法9



(式中、T、A、環G、 Q^1 、 Q^2 、R、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 R'' 、XおよびZは前記定義と同意義であり、 Y^1 はYと同意義である。)

前記製造法9は化合物(13)と2-ホルミルー1-ヒドロキシ環状化合物(14)を脱水縮合後、還元反応に付し、トリフルオロメタンスルホニル
5 化反応で化合物(9d)を製造し、アミン誘導体(6h)と遷移金属触媒を用いたカップリング反応で化合物(5s)に変換後、適宜窒素原子を修飾することで化合物(5t)を経て、 R' 及び/または R'' を修飾し化合物(5t')を製造する方法である。

[化合物(13)の調製]

10 化合物(9d)の製造に使用する好ましい化合物(13)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。好ましい化合物(13; RはXと一緒に環を形成する)は一般的製造法7の化合物(4c)の調製で述べたと同様の手法で調製することができる。すなわち、4-フェニル酪酸誘導体もしくは3-フェニルプロピ
15 オン酸誘導体を出発原料とし、当業者に公知のFriedel-Craftsアシル化反応を鍵反応とする分子内環化反応により、化合物(13)を合成することができる。(例えば、E. L. Martinら、「J. Am. Chem. Soc.」、1952年、74巻、p. 4721または、G. J. Qu
a l l i c h ら、「J. Org. Chem.」、1990年、55巻、p. 49
20 71-4973)。従って、当業者には明白であるが、本反応で調製できる化合物群は本発明にかかる前記式(I)の製造において有用性が高く、出発原料のみならず環Gを構成する構造としても用いることができる。

[化合物(14)の調製]

化合物(9d)の製造に使用する好ましい2-ホルミルー1-ヒドロキシ
25 環状化合物(14)は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。市販されていない場合、2-ヒ

ドロキシ-1-カルボン酸誘導体を公知の手法で2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル誘導体に還元後、公知の酸化反応で調製できる（例えば、M. Mirza-Aghayanら、「Synth. Commun.」、1999年、29巻、p. 785-789）。

5 [化合物（9d）の製造]

化合物（9d）は、当業者に公知の手法を用いることで製造することができ、化合物（13）と2-ホルミル-1-ヒドロキシ環状化合物（14）を公知の脱水縮合反応後、還元反応に付し、トリフルオロメタンスルホニル化反応を経て製造できる。第一段階目の脱水縮合反応は、公知の手法を用いることができ、好ましくは酸性条件下もしくは塩基性条件下で適当な溶媒中加熱還流処理することで脱水縮合反応が完了する。より好ましくはA. K. Sinhaら、「Indian. J. Chem. Sect. B」、1991年、30巻、p. 684-692または、A. Riahiら、「Synth. Commun.」、1998年、28巻、p. 4339-4344に記載されているような反応条件を用いることができる。化合物（9d）の製造における第二段階目の還元反応は、出発原料および溶媒等によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の条件を用いることができるが、好ましくは一般的製造法1-2の化合物（2f）の調製で述べた同様の条件を用いることができる。より好ましくは、貴金属触媒を使用する接触水素化に付する条件である。第三段階目のトリフルオロメタンスルホニル化反応は、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは一般的製造法1-1の化合物（6b）の調製で述べた同様の条件を用いることができる。

10
15
20

 [化合物（6h）の調製]

化合物（5s）の製造に使用する好ましいアミン誘導体（6h）は市販されているものでもよいし、市販されていない場合、当業者に公知の手段で合成してもよい。好ましくは一般的製造法5の化合物（8b）の調製で述べた

25

同様の条件で調製することができる。

〔化合物（5 s）の製造〕

- 化合物（5 s）は、当業者に公知の手法を用いることで製造することができる、化合物（9 d）と化合物（6 h）の遷移金属触媒を用いたカップリング
5 反応で製造することができる。カップリング反応条件は出発原料、溶媒及び遷移金属触媒によって異なるが、本反応様の条件であれば特に限定はされず、当業者に公知の手法を用いることができ、好ましくは、一般的製造法 1 で述べた同様の条件を用いることができる。

〔化合物（5 t）の製造〕

- 10 化合物（5 t）は、当業者に公知の手法を用いることで製造することができる、好ましくは、化合物（5 s）に対して一般的製造法 1 - 1 で述べた工程 2 の手法に従い製造することができる。

〔化合物（5 t'）の製造〕

- 化合物（5 t'）は一般的製造法 1 で示した工程に従い、化合物（5 t）の
15 R' 及び／または R'' を修飾することで製造できる。

以上が、本発明に係る化合物の製造方法の代表例であるが、これらの製造方法における原料化合物や各種試薬は、塩、水和物、または溶媒和物を形成していてもよく、出発原料や使用する溶媒によって適宜選択できる。

- また、本発明に係る化合物が遊離体として得られた場合は、常法で塩又は
20 それらの水和物に変換することができる。

- ここで、本発明にかかる「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理学的に許容されるものであれば限定されないが、好適な例としては、ハロゲン化水素酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭
25 酸塩等）、有機カルボン酸塩（例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、

エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カン
ファースルホン酸塩等)、アミノ酸 (例えば、アスパラギン酸塩、グルタミン
酸塩等)、四級アンモニウム塩、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム塩、カ
リウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (マグネシウム塩、カルシウム塩等) 等が
5 挙げられる。また、本発明に係る化合物の「薬理学的に許容できる塩」とし
ては、塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩等が好ましい。

さらに、本発明に係る化合物が、各種の異性体 (例えば、幾何異性体、工
学異性体、回転異性体、互変異性体等) をとり得る場合には、通常の分離手
段、例えば、再結晶、ジアステレオマー塩法等の光学分割、酵素分割法、各
10 種のクロマトグラフィー (例えば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマ
トグラフィー、ガスクロマトグラフィー等) を用いることにより、精製し
て単一の異性体とすることもできる。ただし、ここでいう単一の異性体とは、
100%の純度を有するもののみではなく、通常の前製操作を経てもなお残
存する目的以外の異性体を含有する場合をも含む。また、医薬の原料として
15 本発明に係る化合物を用いる場合には、前述の単一の異性体を用いてもよく、
また、任意の割合における異性体の混合物を用いてもよい。

本発明に係る化合物、その塩、またはそれらの水和物には、結晶多形が存
在することがあるが、本発明にはそれらのすべての結晶多形が含まれる。結
晶多形については単一である場合と混合物である場合とがあり、いずれも本
20 発明に含まれる。

さらに、本発明に係る化合物が生体内で酸化、加水分解等の代謝を受けて
もなお所望の薬理活性を示す化合物についても本発明に含まれる。

くわえて、本発明には、生体内で酸化、還元、加水分解等の代謝を受けて
本発明に係る化合物を生成するような化合物、いわゆるプロドラッグも含ま
25 れる。

本発明に係る化合物もしくはその塩、またはそれらの水和物は、慣用され

る方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等が挙げられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、

5 結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などの添加剤を使用することができる。さらに、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して、常法により製剤化することも可能である。これらの成分としては、例えば、(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動物油；(2)

10 流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブブロックコポリマー等の界面活性剤；

15 (8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などが挙げられる。

20

前述の添加剤のうち、1)賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素糖；2)結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニ

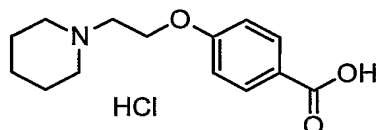
25

- ルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シュラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックコポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3) 崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4) 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；5) 着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6) 矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカのう、芳香剤、ハッカ油、桂皮末等；7) 抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸、 α -トコフェノール等の医薬品に添加することが許可されているものが、それぞれ用いられる。
- 15 本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態や塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は、1日当たり経口投与で約30 μ gないし1000 mg、好ましくは100 μ gないし500 mg、さらに好ましくは100 μ gないし100 mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回又は数回に分けて投与すればよい。
- 20

以下に本願発明の詳細かつ具体的な説明として実施例を示すが、本願発明がこれら実施例に限られないことはいうまでもない。

製造例 1

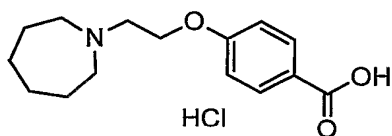
4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩



- 4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 5.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、炭酸カリウム 6.2 g、1-(2-クロロエチル)ピペリジン 8.3 g を順次加え、60℃で 1.5 時間攪拌した。セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸エチルエステルを 8.3 g 得た。4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸エチルエステル 34 g をエタノール 200 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、1 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去後、水を加え攪拌し、2 N 塩酸 180 ml を加えて析出した固体をろ取し、標題化合物を 28.2 g 得た。
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.48 (m, 1H), 1.60-1.83 (m, 5H), 2.85-3.60 (m, 6H), 4.46 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 10.29 (brs, 1H), 12.68 (brs, 1H).

製造例 2

4-(2-アゼパネ-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩



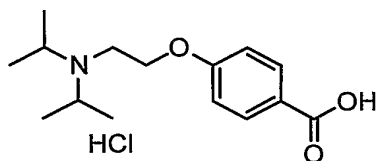
4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 19 g と、1-(2-クロロエチル)

アゼパン 25 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 17.4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.52-1.68 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 4H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 10.46 (brs, 1H), 12.70 (brs, 1H).

製造例 3

4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩

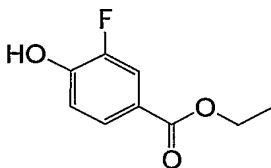


10 4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 7.5 g と、(2-クロロエチル)ジイソプロピルアミン 10.2 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 11.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30 (d, 6H), 1.35 (d, 6H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.98 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).

製造例 4

3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル

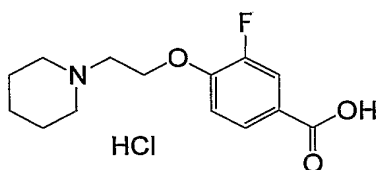


20 3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸 5.0 g、エタノール 100 ml、濃硫酸 1 ml の混合物を 1 日間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取後乾燥し、標題化合物を 24.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.38 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 5.75 (brs, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H).

製造例 5

- 5 3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩

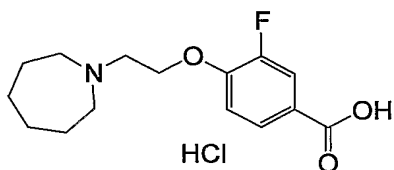


3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 8.2 g と、1-(2-クロロエチル)ピペリジン 12.2 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 17.3 g 得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.41 (m, 1H), 1.61-1.82 (m, 5H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 4H), 4.55-4.61 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (d, 1H).

製造例 6

- 15 4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)-3-フルオロ安息香酸塩酸塩

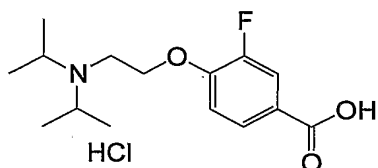


3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 7.0 g と、1-(2-クロロエチル)アゼパン 11.3 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 11.1 g 得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.55-1.66 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 4H), 3.25-3.38 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 (d, 1H).

製造例 7

4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) - 3-フルオロ安息香酸塩酸塩



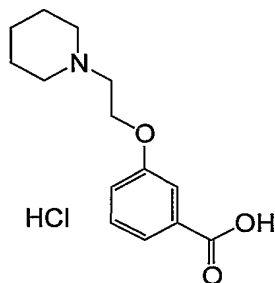
- 5 3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 7.0 g と、(2-クロロエチル) ジイソプロピルアミン 11.4 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 9.7 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.29 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.71 (d, 1H),

10 7.77 (d, 1H), 9.27 (brs, 1H), 13.03 (brs, 1H).

製造例 8

3- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩



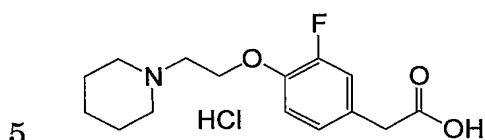
- 15 3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 16.6 g と、1- (2-クロロエチル) ピペリジン 25 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 28.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.32-1.41 (m, 1H), 1.51-1.83 (m, 5H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 4H), 4.44 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (d, 1H).

20

製造例 9

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル] 酢酸塩酸塩

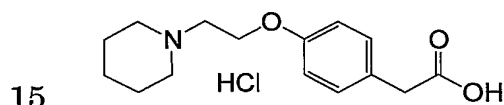


(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチルエステル 2.9 g と、1-(2-クロロエチル) ピペリジン 4.1 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3.7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.42 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 5H),
 10 2.94-3.05 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 6H), 4.44 (t, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H),
 7.12-7.18 (m, 2H), 10.24 (brs, 1H), 12.37 (brs, 1H).

製造例 10

[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル] 酢酸塩酸塩

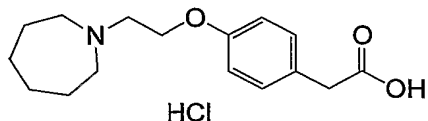


(4-ヒドロキシフェニル) 酢酸メチルエステル 5.0 g と、1-(2-クロロエチル) ピペリジン 8.3 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.8 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.42 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 5H),
 20 2.90-3.02 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 6H), 4.33 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.18
 (d, 2H), 9.90 (brs, 1H), 12.25 (brs, 1H).

製造例 11

[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]酢酸塩酸塩

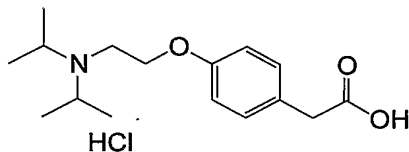


(4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルエステル 5.0 g と、1-(2-クロロエチル)アゼパン 8.9 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6.4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.50-1.70 (m, 4H), 1.74-1.90 (m, 4H), 3.15-3.45 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 4H), 4.34 (t, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 10.19 (brs, 1H), 12.25 (brs, 1H).

10 製造例 1 2

[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル]酢酸塩酸塩

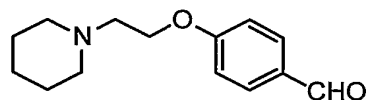


(4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチルエステル 5.0 g と、(2-クロロエチル)ジイソプロピルアミン 9.0 g から、上記製造例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 9.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.29 (d, 6H), 1.32 (d, 6H), 3.33-3.52 (m, 4H), 3.60-3.72 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 9.33 (brs, 1H), 12.25 (brs, 1H).

20 製造例 1 3

4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアルデヒド

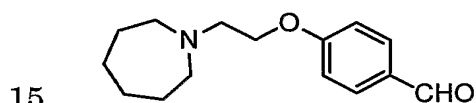


窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 1.5 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、氷冷下で 4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ)安息香酸エチルエステル 5.0 g を加え、1 時間加熱還流した。氷冷下で濃アンモニア水を加え、セライトろ過後に溶媒を減圧留去し、[4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノールを 3.5 g 得た。この化合物 1.7 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、酸化マンガン (IV) 7.5 g を加え、室温で一晩時間攪拌後ろ過し、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 1.7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.42-1.54 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 4H), 2.47-2.62 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.93 (s, 1H).

製造例 14

4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンズアルデヒド

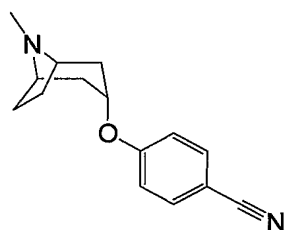


4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)安息香酸エチルエステル 6.0 g をテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 1.5 g を加え、室温で一晩時間攪拌した後、氷冷下で、テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えてセライトろ過し、溶媒を減圧留去し、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノールを 3.6 g 得た。この化合物 200 mg から、上記製造例 13 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 194 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.58-1.67 (m, 8H), 2.75-2.79 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.86 (s, 1H).

製造例 15

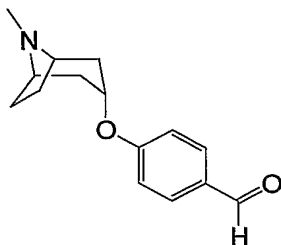
4- (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イルオキシ) ベンゾニトリル



- 5 標題化合物は、*Tetrahedron*, 1998, 54, 13371を参考にして合成した。トロピン水和物1.0gをエタノールに溶解し、溶媒を減圧留去し、トルエンを加えて溶媒を減圧留去して得た、トロピン（無水）980mgを、窒素雰囲気下、ジメチルスルホキシド10mlに溶解し、
- 10 4-フルオロベンゾニトリル1.3g、60%水素化ナトリウム560mgを順次加え、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、標題化合物を1.4g得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.89-2.04 (m, 6H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.11-3.17 (m, 2H), 4.57 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.56 (d, 2H).

製造例 16

- 20 4- (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-イルオキシ) ベンズアルデヒド

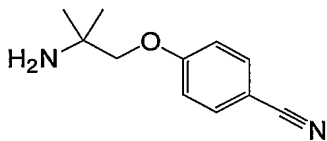


標題化合物は、*Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 1440を参考にして合成した。4-(8-メチルー8-アザビシクロ[3.2.1]オクター3-イルオキシ)ベンゾニトリル300mgを
 5 酸5mlに溶解し、ラネーニッケル(50%水懸濁液)1mlを加え、100℃で2時間攪拌した。セライトろ過し、テトラヒドロフラン、メタノールで順次洗浄した後、溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を266mg得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.95-2.09 (m, 6H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.17-3.25 (m, 2H), 4.65 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 9.88 (s, 1H).

製造例 17

- 15 4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)ベンゾニトリル

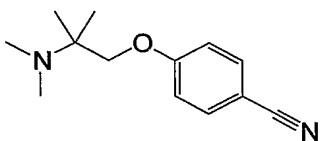


2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール2.0gと、4-フルオロベンゾニトリル3.8gから、上記製造例15の合成法に準じて合成し、標題化合物を3.2g得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.24 (s, 6H), 3.73 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

製造例 18

4- (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンゾニトリル

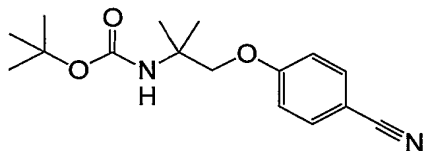


- 5 4- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) ベンゾニトリル 1.1 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、35%ホルムアルデヒド溶液 2.5 ml、酢酸 3.3 ml、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 6.0 g を順次加え、室温で3日間攪拌した。濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 1.0 g 得た。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.17 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 3.85 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

15 製造例 19

tert-ブチル [2- (4-シアノフェノキシ) -1, 1-ジメチルエチル] カルバメート



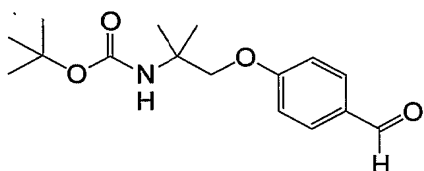
- 4- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) ベンゾニトリル 3.2 g をジクロロメタン 50 ml およびトリエチルアミン 6 ml に溶解し、氷冷下で、二炭酸ジ-tert-ブチル 4.5 g を加え、室温まで昇温しながら一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次
- 20

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を4.2 g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40 (s, 15H), 4.07 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.56 (d, 2H).

製造例 20

tert-ブチル [2-(4-ホルミルフェノキシ)-1,1-ジメチルエチル] カルバメート

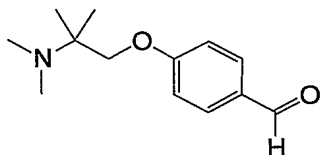


標題化合物は、*J. Chem. Soc.*, 1962, 3961を参考にして合成した。次亜りん酸ナトリウム-水和物1.5 gを水3 mlに溶解し、tert-ブチル [2-(4-シアノフェノキシ)-1,1-ジメチルエチル] カルバメート500 mg、ピリジン10 ml、酢酸5 mlを順次加え、室温で攪拌しながら、ラネーニッケル(50%水懸濁液)2 mlを滴下し、室温で15分間、40℃で1時間攪拌した。セライトろ過し、テトラヒドロフラン、メタノールで順次洗浄した後、溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を443 mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.41 (s, 15H), 4.09 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.87 (s, 1H).

製造例 2 1

4- (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド

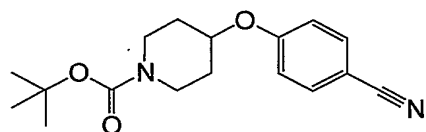


- 4- (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンズニトリル 50
5 0 mg から、上記製造例 1 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3 8 7
mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.20 (s, 6H), 2.36 (s, 6H), 3.90 (s, 2H),
7.04 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.87 (s, 1H).

製造例 2 2

- 10 4- (4-シアノフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ
チルエステル

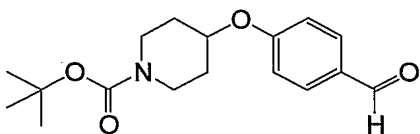


- 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
4. 0 g と、4-フルオロベンズニトリル 3. 4 g から、上記製造例 1 5 の
15 合成法に準じて合成し、標題化合物を 4. 3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 1.72-1.81 (m, 2H),
1.89-1.98 (m, 2H), 3.36 (ddd, 2H), 3.68 (ddd, 2H), 4.54 (tt, 1H), 6.94
(d, 2H), 7.57 (d, 2H).

- 20 製造例 2 3

4- (4-ホルミルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ
チルエステル

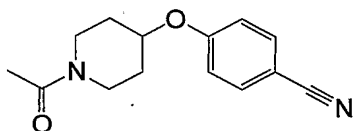


4-(4-シアノフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.0 g から、上記製造例 20 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 898 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 3.38 (ddd, 2H), 3.69 (ddd, 2H), 4.60 (tt, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.86 (s, 1H).

製造例 24

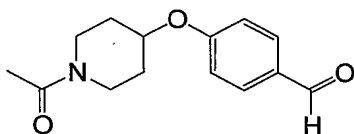
- 10 4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル



- 4-(4-シアノフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 1.5 g から、下記実施例 215 の合成法に準じて合成した、4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリルの粗生成物全量を無水酢酸 20 ml およびピリジン 20 ml に溶解し、室温で一晩時間攪拌した。
- 15 反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 1.1 g 得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.76-2.02 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 3H), 4.62 (tt, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H).

製造例 25

4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド

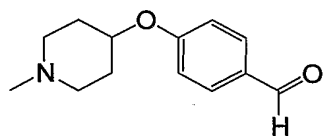


- 5 4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンゾニトリル 1.0 g から、上記製造例 20 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 805 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.79-2.03 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.65-3.80 (m, 3H), 4.68 (tt, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 9.87 (s, 1H).

製造例 26

4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド

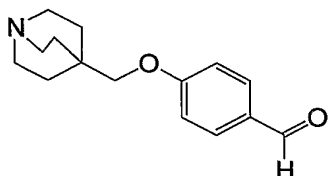


- 15 4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジンと、4-フルオロベンゾニトリル から、上記製造例 15 の合成法に準じて合成した、4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンゾニトリル 500 mg から、上記製造例 16 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 350 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.83-1.93 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 5H), 2.65-2.74 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.86 (s, 1H).

製造例 27

4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-4-イルメトキシ)ベンズアルデヒド

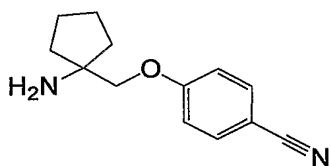


- 5 (1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-4-イル)メタノールと、4-フルオロベンゾニトリルから、上記製造例15の合成法に準じて合成した、4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-4-イルメトキシ)ベンゾニトリル200mgから、上記製造例16の合成法に準じて合成し、標題化合物を120mg得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.60 (t, 6H), 3.01 (t, 6H), 3.70 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 9.87 (s, 1H).

製造例 28

4-(1-アミノシクロペンチルメトキシ)ベンゾニトリル

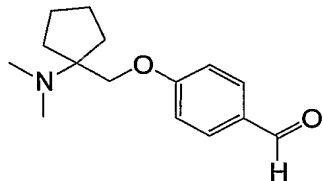


- 15 (1-アミノシクロペンチル)メタノール1.4gと、4-フルオロベンゾニトリル2.1gから、上記製造例15の合成法に準じて合成し、標題化合物を2.3g得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.50-1.90 (m, 8H), 3.84 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

製造例 29

4- (1-ジメチルアミノシクロペンチルメトキシ) ベンズアルデヒド

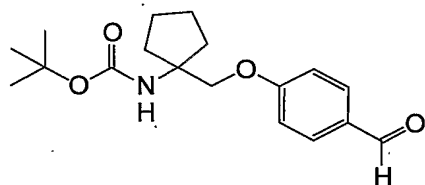


4- (1-アミノシクロペンチルメトキシ) ベンゾニトリルから、上記製造例 18 の合成法に準じて合成した、4- (1-ジメチルアミノシクロペンチルメトキシ) ベンゾニトリル 1.2 g から、上記製造例 16 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.60-1.88 (m, 8H), 2.47 (s, 6H), 4.00 (s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 9.88 (s, 1H).

10 製造例 30

tert-ブチル [1- (4-ホルミルフェノキシメチル) シクロペンチル] カルバメート

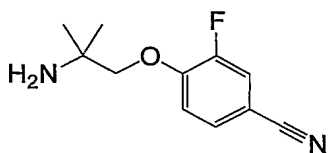


4- (1-アミノシクロペンチルメトキシ) ベンゾニトリルから、上記製造例 19 の合成法に準じて合成した、tert-ブチル [1- (4-シアノフェノキシメチル) シクロペンチル] カルバメート 1.0 g から、上記製造例 20 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 688 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 1.64-1.98 (m, 8H), 4.17 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 9.86 (s, 1H).

製造例 31

4- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) -3-フルオロベンゾニトリル

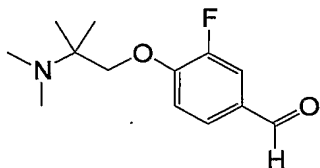


2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール 2.0 g と、3,4-ジフルオロベンズニトリル 4.4 g から、上記製造例 15 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4.5 g 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.26 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.41 (ddd, 1H).

製造例 32

- 10 4-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ)-3-フルオロベンズアルデヒド

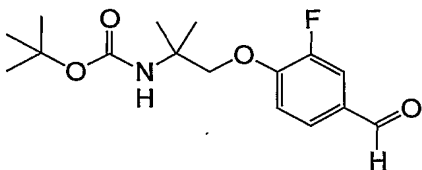


- 15 4-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-3-フルオロベンズニトリルから、上記製造例 18 の合成法に準じて合成した、4-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ)-3-フルオロベンズニトリル 1.4 g から、上記製造例 16 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 965 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.29 (s, 6H), 2.45 (s, 6H), 4.04 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 9.85 (s, 1H).

製造例 33

- 20 tert-ブチル [2-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-1,1-ジメチルエチル] カルバメート

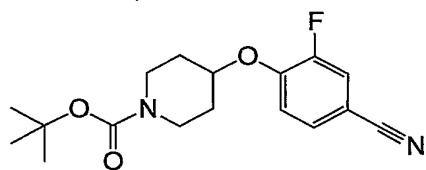


4 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 3-フルオロベンゾニトリ
 ルから、上記製造例 19 の合成法に準じて合成した、tert-ブチル [2-
 (4-シアノ-2-フルオロフェノキシ) - 1, 1-ジメチルエチル] カ
 5 ルバメート 1.0 g から、上記製造例 20 の合成法に準じて合成し、標題化
 合物を 715 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 4.19 (s, 2H),
 4.66 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

10 製造例 34

4 - (4-シアノ-2-フルオロフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸
 tert-ブチルエステル



4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

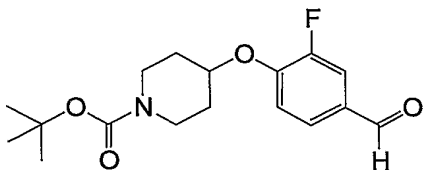
15 4.0 g と、3, 4-ジフルオロベンゾニトリル 3.9 g から、上記製造例
 15 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6.1 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 1.76-1.85 (m, 2H),
 1.89-1.98 (m, 2H), 3.38 (ddd, 2H), 3.69 (ddd, 2H), 4.59 (tt, 1H), 7.02
 (t, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H).

製造例 35

4 - (2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン

酸 tert-ブチルエステル

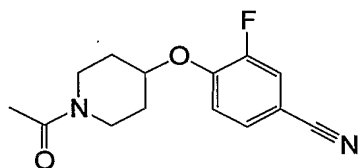


- 4-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 1.0 g から、上記製造例 20 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 750 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 2H), 3.39 (ddd, 2H), 3.70 (ddd, 2H), 4.64 (tt, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 9.85 (s, 1H).

10 製造例 36

4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンズニトリル

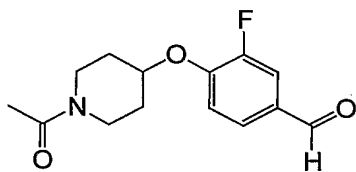


- 4-(4-シアノ-2-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 2.8 g から、下記実施例 215 の合成法に準じて合成した、3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンズニトリルの粗生成物全量を、無水酢酸 30 ml およびピリジン 30 ml に溶解し、室温で一晩時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 2.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.80-2.02 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 3H), 4.67 (tt, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H).

5 製造例 37

4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロベンズアルデヒド



4- (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロベンゾ

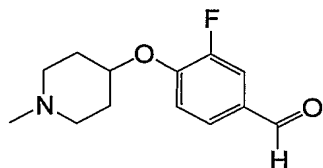
- 10 ニトリル 1.0 g から、上記製造例 20 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 809 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.82-2.03 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 3H), 4.71 (tt, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 9.85 (s, 1H).

15

製造例 38

3-フルオロ-4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド



- 20 4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジンと、3, 4-ジフルオロベンゾニトリルから、上記製造例 15 の合成法に準じて合成した、3-フルオロ-4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンゾニトリル 1.1 g から、

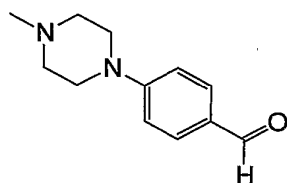
上記製造例 16 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.85-2.10 (m, 4H), 2.28-2.40 (m, 5H), 2.65-2.77 (m, 4H), 4.46-4.53 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

5

製造例 39

4- (4-メチルピペラジーン-1-イル) ベンズアルデヒド

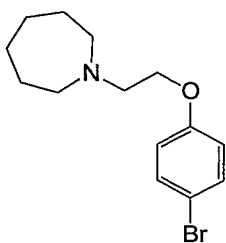


- 4-フルオロベンゾニトリル 2.0 g および 1-メチルピペラジーン 2.5 g をジメチルスルホキシド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 4.6 g を加え、120℃で1時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、4- (4-メチルピペラジーン-1-イル) ベンゾニトリルを 2.34 g 得た。この化合物 1.1 g を用い、上記製造例 16 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.35 (s, 3H), 2.55 (t, 4H), 3.41 (t, 4H), 6.91 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 9.77 (s, 1H).

20 製造例 40

1- [2- (4-ブロモフェノキシ) エチル] アゼパン

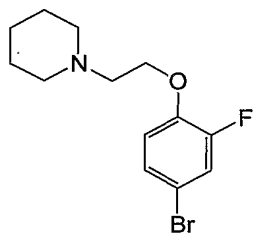


窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム1.6gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁し、4-ブロモフェノール3.0gを加え、室温で10分間攪拌した後、1-(2-クロロエチル)アゼパン塩酸塩4.0g、
 5 ヨウ化ナトリウム（触媒量）を順次加え、80℃で一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を5.0g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.58-1.67 (m, 8H), 2.73-2.79 (m, 4H),
 10 2.93 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.36 (d, 2H).

製造例 41

1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジン

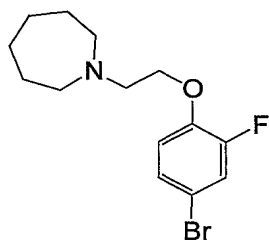


15 4-ブロモ-2-フルオロフェノール3.4gと、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩4.0gから、上記製造例40の合成法に準じて合成し、標題化合物を5.1g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.41-1.48 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 4H),
 2.44-2.55 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.17 (ddd,
 20 1H), 7.23 (dd, 1H).

製造例 4 2

1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] アゼパン



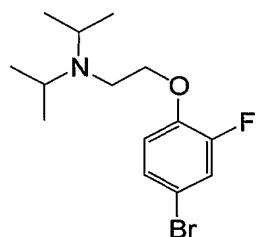
- 5 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノール 3.4 g と、1 - (2 - クロロエチル) アゼパン塩酸塩 4.0 g から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5.4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.54-1.69 (m, 8H), 2.74-2.78 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H).

10

製造例 4 3

[2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] ジイソプロピルアミン



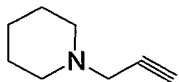
- 15 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノール 3.4 g と、(2 - クロロエチル) ジイソプロピルアミン塩酸塩 4.0 g から、上記製造例 4 0 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.03 (d, 12H), 2.85 (t, 2H), 3.04 (hept, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H).

20

製造例 4 4

1-プロパー2-イニルピペリジン

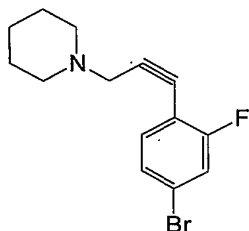


- 5 ピペリジン 8.5 ml をジエチルエーテル 100 ml に溶解し、氷冷下、臭化プロパルギル 3 ml を加え、室温で一晩時間攪拌した後、ジエチルエーテルを加えてろ過し、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 6.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.39-1.47 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 4H), 2.23 (t, 1H), 2.45-2.56 (m, 4H), 3.28 (d, 2H).

10 製造例 4 5

1-[3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)プロパー2-イル]ピペリジン

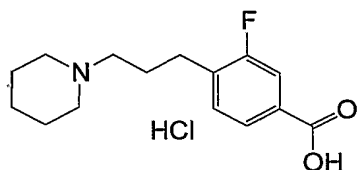


- 15 窒素雰囲気下、1-ブロモ-3-フルオロ-4-ヨードベンゼン 2.5 g、1-プロパー2-イニルピペリジン 1.5 g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 300 mg およびヨウ化銅(I) 40 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、トリエチルアミン 10 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 1.1 g 得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H), 2.48-2.62 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 7.21-7.31 (m, 3H).

製造例 4 6

5 3-フルオロ-4-(3-ピペリジーン-1-イルプロピル)安息香酸塩酸塩



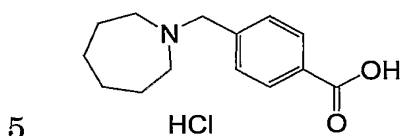
- 3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 1.5 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、ピリジン 1 ml を加え、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 1.5 ml を滴下し、室温で一晩時間攪拌した。水を
- 10 加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、3-フルオロ-4-トリフルオロメタンスルホンニルオキシ安息香酸エチルエステル 2.6 g と、1-プロパー-2-イニルピペリジン 2.0 g から、上記製造例 4 5 の合成法に準じて合成して得た、3-フルオロ-4-(3-ピペリジーン-1-イルプロパ
- 15 -1-イニル)安息香酸エチルエステル 2.3 g をメタノール 40 ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 500 mg を加え、水素常圧雰囲気下、室温で一晩時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を減圧留去して得た、3-フルオロ-4-(3-ピペリジーン-1-イルプロピル)安息香酸エチルエステル 1.8 g をエタノール 20 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 1
- 20 0 ml を加え、1 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去後、水を加え攪拌し、2 N 塩酸 12 ml を加えて析出した固体をろ取して、標題化合物を 2.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.26-1.42 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 5H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.00 (t, 2H),

3.22-3.46 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H).

製造例 47

4-アゼパネー1-イルメチル安息香酸塩酸塩

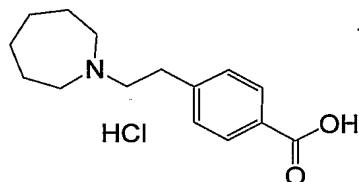


4-ホルミル安息香酸メチルエステルと、ヘキサメチレンイミンから、下記実施例 38 の合成法に準じて合成した、4-アゼパネー1-イルメチル安息香酸メチルエステル 3.2 g をメタノール 40 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え、80℃で1.5時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、水、2 N 塩酸を順次加えて析出した固体をろ取し、標題化合物を 2.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.50-1.70 (m, 4H), 1.75-1.86 (m, 4H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 10.72 (brs, 1H), 13.12 (brs, 1H).

製造例 48

4-(2-アゼパネー1-イルエチル)安息香酸塩酸塩



窒素雰囲気下、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム 12.5 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、氷冷下でカリウム *tert*-ブトキシド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 40 ml を滴下し、そのまま 20 分間攪拌した後、4-ホルミル安息香酸メチルエステル 5.0 g のテ

トラヒドロフラン（16 ml）溶液を滴下し、室温で一晩時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）

- 5 で精製して得た、4-（2-メトキシビニル）安息香酸メチルエステル5.2 gをジクロロメタン30 mlに溶解し、ぎ酸20 mlを加え、室温で一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-（2-オキシエチル）安息香酸メチルエステルを4.

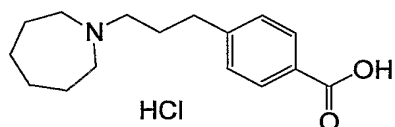
- 10 6 g得た。この化合物と、ヘキサメチレンイミンから、下記実施例38の合成法に準じて合成した、4-（2-アゼパネー1-イルエチル）安息香酸メチルエステル3.7 gをメタノール40 mlに溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液20 mlを加え、80℃で1時間攪拌した。メタノールを減圧留去した後、水、2 N塩酸を順次加えて析出した固体をろ取し、標題化合物を3.

- 15 4 g得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.55-1.64 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 4H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 6H), 7.40 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

製造例 49

- 20 4-（3-アゼパネー1-イルプロピル）安息香酸塩酸塩



ヘキサメチレンイミンから、上記製造例44の合成法に準じて合成した、1-プロパー2-イニルアゼパン6.0 gと、4-ヨード安息香酸エチルエステル7.0 gから、上記製造例46の合成法に準じて合成し、標題化合物

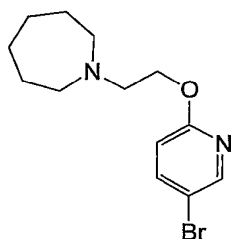
を 3.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.50-1.65 (m, 4H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.24-3.36 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 10.42 (brs, 1H), 12.81 (brs, 1H).

5

製造例 50

1- [2- (5-ブロモピリジン-2-イルオキシ) エチル] アゼパン

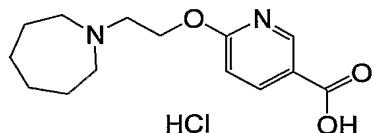


窒素雰囲気下、2-アゼパン-1-イルエタノール 5.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 1.5 g を加え、室温で 1 時間攪拌した後、2, 5-ジブロモピリジン 7.5 g を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 9.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.56-1.66 (m, 8H), 2.77 (t, 4H), 2.92 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.67 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

製造例 51

20 6- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩

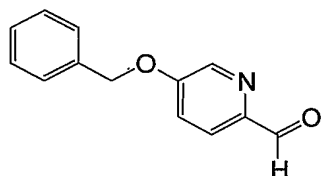


窒素雰囲気下、1-[2-(5-ブロモピリジン-2-イルオキシ)エチル]アゼパン4.0gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、-78℃に冷却した後、ブチルリチウム(2.46Mヘキサン溶液)6mlを滴下した。そのまま20分間攪拌した後、炭酸ガスを吹き込み、-78℃から室温まで
 5 昇温しながら一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、テトラヒドロフランを減圧留去した後、5N塩酸5mlを加えて生じた固体をろ取して、標題化合物を2.3g得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.49-1.70 (m, 4H), 1.73-1.92 (m, 4H), 3.10-3.58 (m, 6H), 4.72 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 10.87 (s, 1H), 13.13 (brs, 1H).

製造例52

5-ベンジルオキシピリジン-2-カルバルデヒド

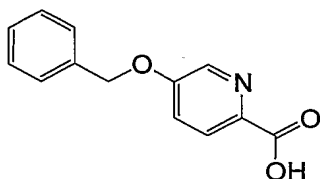


15 標題化合物は、*Tetrahedron*, 2001, 57, 3479を参考にして合成した。3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン5.0gをメタノール100mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液9.2mlを加え、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、トルエンを加えて溶媒を減圧留去して得た残渣に、窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド
 20 100ml、臭化ベンジル5.5mlを順次加え、60℃で30分間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジンを7.4g得た。65%3-クロロ過安息香

- 酸 13 g をジクロロメタン 200 ml に溶解し、氷冷下で 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン 9.7 g のジクロロメタン (16 ml) 溶液を滴下し、室温で 5.5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。ジクロロメタンで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン 1-オキシド 10.4 g を無水酢酸 120 ml に溶解し、120℃で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得た残渣に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml、エタノール 150 ml を順次加え、90℃で 30 分間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、（5-ベンジルオキシピリジン-2-イル）メタノール 7.2 g を得た。この化合物 5.0 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、トリエチルアミン 13 ml、ジメチルスルホキシド 26 ml を順次加え攪拌し、氷冷下で
- 15 三酸化硫黄ピリジン錯体 11 g を加え、室温まで昇温しながら 10 時間攪拌した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 3.8 g 得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.20 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.97 (s, 1H).

製造例 53

5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸

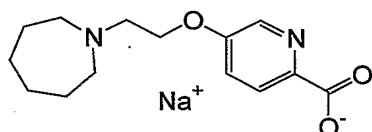


- 5-ベンジルオキシピリジン-2-カルバルデヒド 3.8 g をアセトン 50 ml に溶解し、水 50 ml を加え、氷冷下でスルファミン酸 2.4 g、亜塩素酸ナトリウム 2.2 g を順次加え、室温で 6 時間攪拌した。析出した固体をろ取、水洗し、標題化合物を 3.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 5.26 (s, 2H), 7.32-7.48 (m, 5H), 7.57 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 12.85 (brs, 1H).

製造例 54

- 10 5-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム



- 5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸 680 mg を塩化チオニル 10 ml に溶解し、80℃で50分間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た残渣に、エタノール 10 ml を加え、室温で一晩時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して得た、5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸エチルエステル 691 mg をメタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 150 mg を加え、水素常圧雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を減圧留去して得た、5-ヒドロキシピリジン-2-カルボ
- 15
- 20

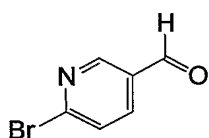
ン酸エチルエステル 415 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、炭酸カリウム 510 mg、1-(2-クロロエチル) アゼパン 640 mg を順次加え、60℃で30分間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

- 5 溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製して得た、5-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル 526 mg をエタノール 6 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え、45分間加熱還流した。エタノールを減圧留去後、水を加え氷冷し、析出した固体をろ取り、
- 10 し、標題化合物を 270 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.48-1.61 (m, 8H), 2.64-2.70 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

製造例 55

- 15 6-ブロモピリジン-3-カルバルデヒド

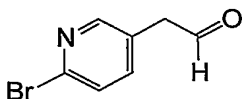


- 窒素雰囲気下、2, 5-ジブロモピリジン 5.4 g をジエチルエーテル 100 ml に溶解し、-78℃に冷却した後、ブチルリチウム（2.66 M ヘキサン溶液）8.5 ml を滴下し、そのまま20分間攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド 4.0 ml を滴下し、そのまま10分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、水を順次加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 2.2 g 得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.68 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 10.08 (s, 1H).

製造例 5 6

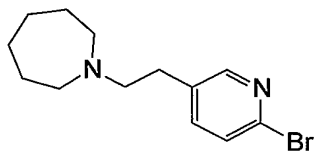
5 (6-ブロモピリジン-3-イル) アセトアルデヒド



- 窒素雰囲気下、塩化(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム 4.6 g を、テトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、氷冷下でカリウム *tert*-ブトキシド (1.0M テトラヒドロフラン溶液) 14.6 ml を滴下し、
- 10 そのまま 20 分間攪拌した後、6-ブロモピリジン-3-カルバルデヒド 2.1 g のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液を滴下し、室温で一晩時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、2-ブロモ-5-(2-メトキシビニル)ピリジン 2.2 g をアセトン 20 ml に溶解し、水 10 ml、濃硫酸 1 ml を順次加え、80°C で 1.5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 1.5 g 得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.73 (s, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.79 (s, 1H).

製造例 5 7

1-[2-(6-ブロモピリジン-3-イル)エチル]アゼパン

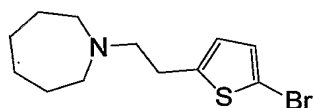


(6-ブロモピリジン-3-イル) アセトアルデヒド 1.5 g と、ヘキサメチレンイミン 1 ml から、下記実施例 38 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.5 g 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.56-1.66 (m, 8H), 2.67 (t, 4H), 2.69-2.72 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H).

製造例 58

1- [2- (5-ブロモチオフェン-2-イル) エチル] アゼパン



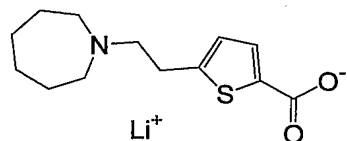
- 10 5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒドから、上記製造例 56 の合成法に準じて合成した、(5-ブロモチオフェン-2-イル) アセトアルデヒド 2.2 g と、ヘキサメチレンイミン 1.5 ml から、下記実施例 38 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 568 mg 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.58-1.70 (m, 8H), 2.65-2.72 (m, 6H), 2.88 (t, 2H), 6.55 (dt, 1H), 6.82 (d, 1H).

ESI-Mass; 288 $[\text{M}^++\text{H}]$, 290 $[\text{M}^++\text{H}+2]$

製造例 59

5- (2-アゼパン-1-イルエチル) チオフェン-2-カルボン酸リチウム



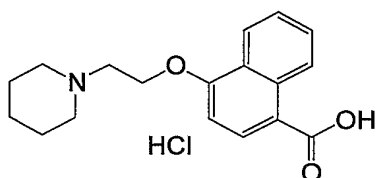
1-[2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エチル]アゼパン 565 mg から、上記製造例 51 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 410 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.51-1.62 (m, 8H), 2.61-2.66 (m, 4H),
5 2.68 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.14 (s, 1H).

ESI-Mass; 254 [M^+H]

製造例 60

4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ナフタレン-1-カルボン酸塩
10 酸塩

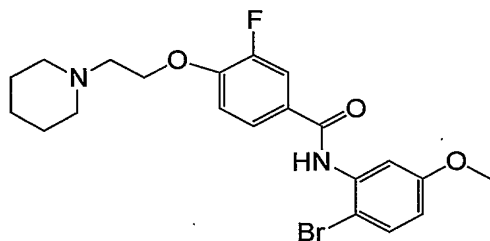


4-ブロモナフタレン-1-オール 1.1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.0 g、1-(2-クロロエチル)ピペリジン 1.1 g を順次加え、60℃で1時間攪拌した。水を加え攪拌し、
15 酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、1-[2-(4-ブロモナフタレン-1-イルオキシ)エチル]ピペリジンを 1.59 g 得た。この化合物 800 mg を用い、上記製造例 51 の合成法に準じて合成し、標題化合物
20 を 518 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.35-1.50 (m, 1H), 1.64-1.89 (m, 5H),
3.00-3.16 (m, 2H), 3.47-3.70 (m, 4H), 4.66 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 10.49 (brs, 1H), 12.81 (brs, 1H).

製造例 6 1

N- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンズアミド



5

3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 4.0 g、塩化チオニル 8 ml およびトルエン 10 ml の混合物を 30 分間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣に、2-ブロモ-5-メトキシアニリン 2.0 g およびピリジン 10 ml を氷冷下加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 2.9 g 得た。

10

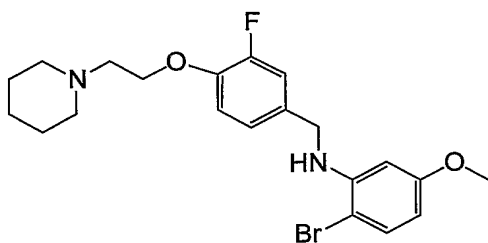
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.40-1.49 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H) 8.21 (d, 1H), 8.39 (brs, 1H).

15

製造例 6 2

(2-ブロモ-5-メトキシフェニル) [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン

20

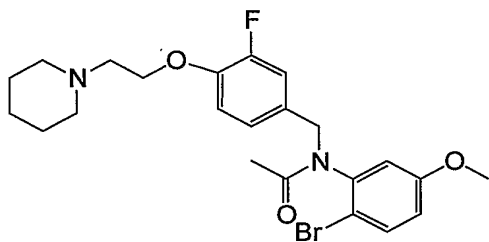


N-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド 1.0 g から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 740 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.40-1.49 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.69 (brs, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H) 7.30 (d, 1H).

10 製造例 63

N-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-N-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アセトアミド



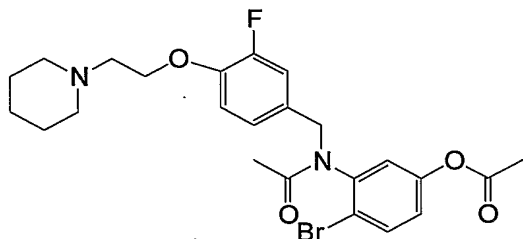
(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 690 mg、ピリジン 2 ml および無水酢酸 2 ml の混合物を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 530 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.89 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 5.42 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H).

5

製造例 64

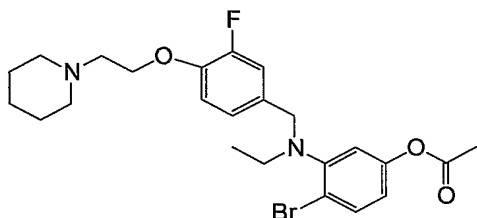
酢酸 3- {アセチル- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ブロモフェニル エステル



- 10 N- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -N- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アセトアミド 380 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成した、N- (2-ブロモ-5-ヒドロキシフェニル) -N- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アセトアミドの粗生成物全量にピリジン 2 ml
- 15 および無水酢酸 2 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) で精製し、標題化合物を 350 mg 得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.42-1.50 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 5.41 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.66 (d, 1H).

製造例 6 5

酢酸 4-ブromo-3-{エチル [3-フルオロ-4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル エステル



5

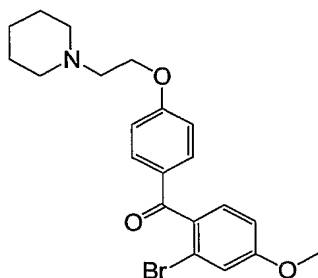
酢酸 3-{アセチル- [3-フルオロ-4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ブromoフェニル エステル 300 mg から、下記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成した、4-ブromo-3-{エチル [3-フルオロ-4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェノールの粗生成物全量にピリジン 3 ml および無水酢酸 3 ml を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) で精製し、標題化合物を 200 mg 得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00 (t, 3H), 1.40-1.49 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

20 製造例 6 6

(2-ブromo-4-メトキシフェニル) [4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ) フェニル] メタノン

【化 1】



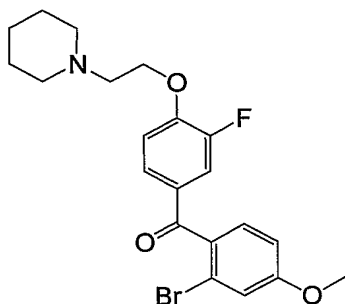
- 4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 7.0 g を塩化チオニル 70 ml に溶解し、トルエン 70 ml を加え、110℃で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、塩化4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンゾイル塩酸塩 4.5 g を、窒素雰囲気下、ジクロロメタン 100 ml に懸濁し、氷冷下で3-ブロモアニソール 1.7 ml、塩化アルミニウム 4.1 g を順次加え、室温で一晩時間攪拌した。氷冷下でテトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えセライトろ過し、無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得た残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 2.8 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.50 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 4H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.77 (d, 2H).

15

製造例 67

(2-ブロモ-4-メトキシフェニル) [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] メタノン

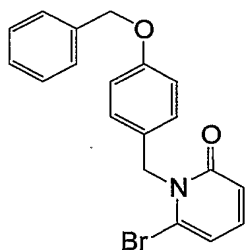


3-ブロモアニソール 1.1 ml と、3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩 3.3 g から、上記製造例 66 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 g 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 4H), 2.48-2.56 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.58 (dd, 1H).

10 製造例 68

1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-ブロモ-1H-ピリジン-2-オン



Synthesis, 1974, 707 の合成法を参考にして、2,

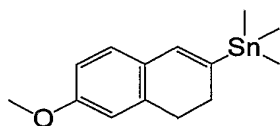
- 15 6-ジブロモピリジン 5.0 g を *tert*-ブタノール 100 ml に溶解し、カリウム *tert*-ブトキシド 25 g を加え、100℃で一晩時間攪拌した後、反応液に氷を加え、5N塩酸で pH 1 にした後、室温で一晩時間攪拌した。クロロホルムで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、6-ブロモ-1H-ピリジン-2-

オンを2.5 g得た。*Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 8917の合成法を参考にして、窒素雰囲気下、6-ブロモ-1H-ピリジン-2-オン1.9 gを1,2-ジメトキシエタン27 mlおよびN,N-ジメチルホルムアミド3 mlに溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム470 mgを加え、そのまま15分間攪拌した後、臭化リチウム3.85 gを加え、室温で25分間攪拌し、塩化4-ベンジルオキシベンジル5.4 gを加え、70℃で一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を2.3 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.04 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.30-7.43 (m, 5H).

15 製造例 69

(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル) トリメチルすず



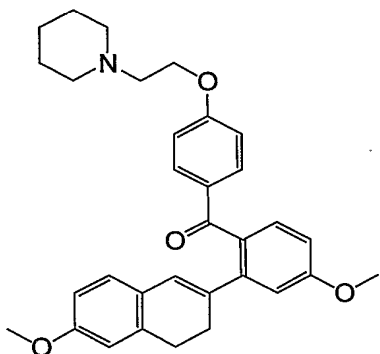
標題化合物は、*J. Org. Chem.*, 1986, 51, 277を参考にして合成した。窒素雰囲気下、6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホネート1.5 g、ビス(トリメチル)すず1.7 g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)170 mgおよび塩化リチウム1.0 gをテトラヒドロフラン20 mlに溶解し、60℃で1.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒

を減圧留去し、標題化合物を 1.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.18 (s, 9H), 2.30 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H).

5 実施例 1

[4-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノン



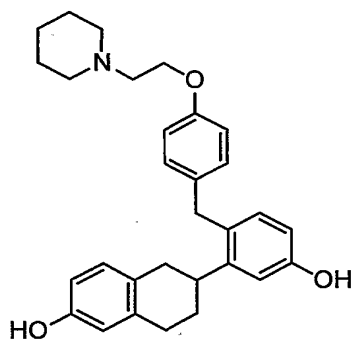
- 10 (2-ブロモ-4-メトキシフェニル)[4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノン 570 mg、(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)トリメチルすず 542 mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 80 mg およびヨウ化銅(I) 25 mg をトルエン 10 ml に懸濁し、窒素雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。

- 15 酢酸エチルを加えて不溶物をろ去し、溶媒を減圧留去して得た残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 263 mg 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 4H), 2.39-2.55 (m, 8H), 2.74 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.86-6.93 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.68 (d, 2H).
- 20

実施例 2

6- {5-ヒドロキシ-2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



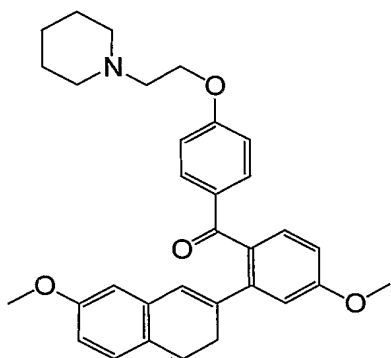
[4-メトキシ-2- (6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] メタノンから、下記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成した、1- {2- {4- [4-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンジル] フェノキシ} エチル} ピペリジン 2 2 8 m g から、下記実施例 3 0 の合成法に準じて合成し、1- {2- {4- [4-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンジル] フェノキシ} エチル} ピペリジンを 1 9 0 m g 得た。この化合物 1 8 8 m g を用い、下記実施例 3 6 4 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 0 4 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.31-1.39 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 1.55-1.76 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 4H), 2.51-2.75 (m, 6H), 2.91-2.99 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.42-6.48 (m, 2H), 6.54 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.92-6.96 (m, 3H), 9.00 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 458 [M⁺+H]

実施例 3

[4-メトキシ-2-(7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-
5 イル)フェニル][4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)フェニル]メ
タノン



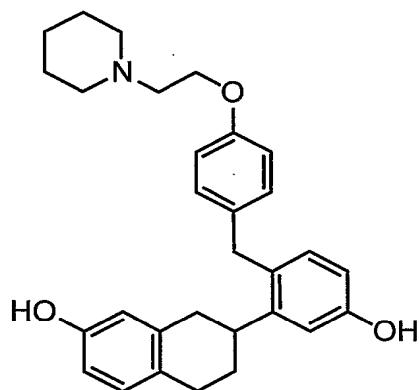
7-メトキシ-2-テトラロンから、下記製造例 8 2 の合成法に準じて合
成した、7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフル
10 オロメタンスルホネート 400 mg から、上記製造例 6 9 の合成法に準じて
合成し、(7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)トリメチ
ルすずを 416 mg 得た。この化合物全量と、(2-ブロモ-4-メトキシフ
ェニル)[4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)フェニル]メタノン 4
20 mg から、上記実施例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 320
15 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.48 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 4H),
2.41-2.52 (m, 8H), 2.74 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.11 (t,
2H), 6.38 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.88-6.93
(m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.69 (d, 2H).

実施例 4

197

7- {5-ヒドロキシ-2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

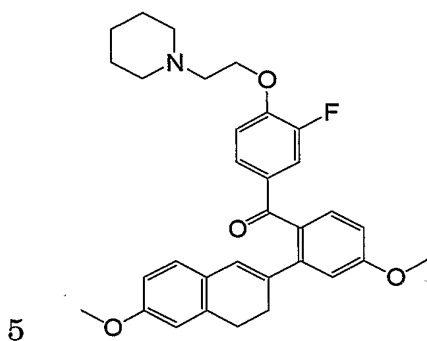


- 5 [4-メトキシ-2- (7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] メタノンから、下記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成した、1- {2- {4- [4-メトキシ-2- (7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) ベンジル] フェノキシ} エチル} ピペリジン 2 7 4 m g から、下記
- 10 実施例 3 0 の合成法に準じて合成し、1- {2- {4- [4-メトキシ-2- (7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ベンジル] フェノキシ} エチル} ピペリジンを 2 3 8 m g 得た。この化合物 2 3 6 m g を用い、下記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7 5 m g 得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.37 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 6H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.44-6.95 (m, 10H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 458 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 5

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][4-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル] メタノン

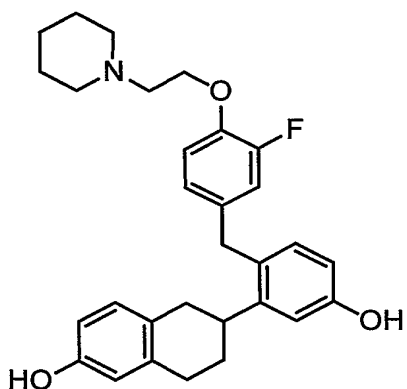


(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル] メタノン 420 mg と、(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)トリメチルすず 352 mg から、上記実施例 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 295 mg 得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.40-1.48 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 4H), 2.41-2.58 (m, 8H), 2.77 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.16 (t, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.84-6.92 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 3H).

15 実施例 6

6- {2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]-5-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]

[4-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メタノンから、下記実施例337の合成法に準じて合成し

5 た、1-{2-{2-フルオロ-4-[4-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)ベンジル]フェノキシ}エチル}ピペリジン228mgから、下記実施例30の合成法に準じて合成し、1-

{2-{2-フルオロ-4-[4-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ベンジル]フェノキシ}エチ

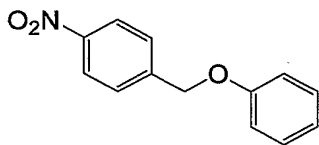
10 ル}ピペリジンを200mg得た。この化合物197mgを用い、下記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を180mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 1.52-1.68 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 6H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.83 (dd, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.42-6.48 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

ESI-Mass; 476 [M⁺+H]

製造例70

20 (4-ニトロベンジル)フェニルエーテル

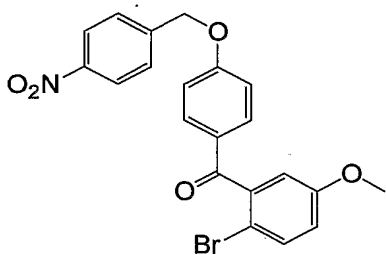


- フェノール 11.3 g、臭化 4-ニトロベンジル 25.9 g、炭酸カリウム 16.6 g および メチルエチルケトン 100 ml の混合物を 80℃ で 15.5 時間 攪拌した。酢酸エチルを加えて不溶物をろ去し、溶媒を減圧留去して得た残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、標題化合物（淡黄色粉末）を 24.9 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 5.18 (s, 2H), 6.95-7.02 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 8.25 (d, 2H).

10 製造例 71

(2-ブロモ-5-メトキシフェニル) [4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル] メタノン

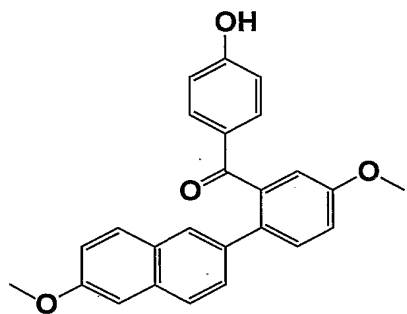


- 2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸 8.0 g、塩化チオニル 20 ml の混合物を 2.5 時間加熱還流し、反応液を減圧下濃縮して得た、塩化 2-ブロモ-5-メトキシベンゾイルの粗生成物全量をジクロロメタン 50 ml に溶解し、(4-ニトロベンジル) フェニルエーテル 8.0 g、塩化アルミニウム 4.6 g を順次加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液に氷を加え、ジクロロメタンで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た粗結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（淡灰色粉末）を 13.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.82 (2H, d), 8.26 (2H, d).

5 製造例 7 2

(4-ヒドロキシフェニル) [5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル] メタノン



(6-メトキシナフタレン-2-イル) ボロン酸をジエチルエーテル 6 0

10 ml に溶解し、1, 3-プロパンジオール 2. 3 ml を加え、室温で 1 5 分間攪拌後、酢酸エチル 7 0 ml を加え、室温で 1 0 分間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加え攪拌後、不溶物をろ去し、溶媒を減圧留去して得た、2-(6-メトキシナフタレン-2-イル) [1. 3. 2] ジオキサボ
 15 リナンの粗生成物全量に、(2-ブロモ-5-メトキシフェニル) [4-(4-ニトロベンジルオキシ) フェニル] メタノン 6. 9 g、炭酸セシウム 1 0. 2 g、N, N-ジメチルホルムアミド 8 0 ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 9 0 0 mg を順次加え、8 0℃で 1 0. 5 時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を加え、不溶物をろ去し、酢酸エチルで抽出後、希食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 20 溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物(褐色非晶質) を 4. 1 g 得た。

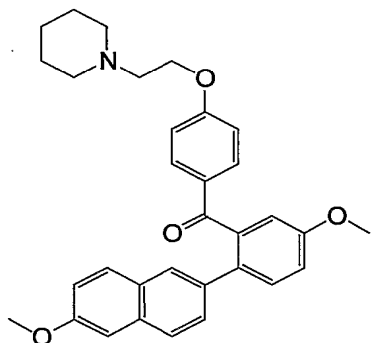
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.87(s, 6H), 5.69 (brs, 1H), 6.60 (d,

2H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58-7.60 (m, 4H).

ESI-Mass: 385 [M⁺+H]

5 実施例 7

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジーン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン



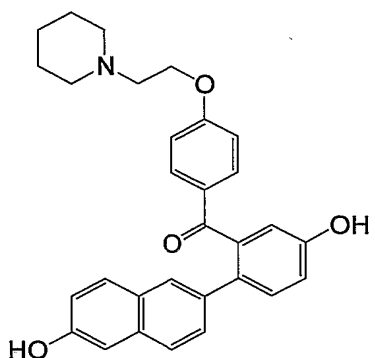
(4-ヒドロキシフェニル)[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノン 1.3 g と、1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 970 mg から、下記実施例 383 の合成法に準じて合成し、標題化合物 (黄色粘稠油状物) を 1.4 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.39-1.46 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 4H), 2.44 (brs, 4H), 2.68 (t, 2H), 3.88 (s, 6H), 4.02 (t, 2H), 6.69 (2H, d), 7.01-7.02 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 4H).

実施例 8

[5-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジーン-1-イル-エトキシ)フェニル]メタノン

203



[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]

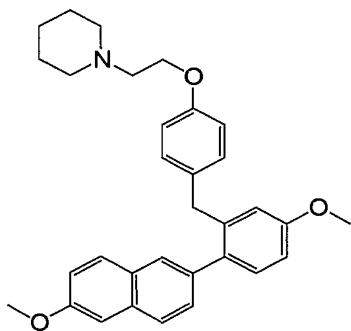
[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル] メタノン 220
mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物 (淡黄色
5 非晶質) を 80 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.34-1.38 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 4H),
2.37 (brs, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.72-6.77 (m,
4H), 6.94 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (d,
1H), 7.76-7.84 (m, 2H), 9.48 (s, 1H), 9.67 (s, 1H)

10

実施例 9

1- {2- {4- [5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)
ベンジル] フェノキシ} エチル} ピペリジン



15

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]

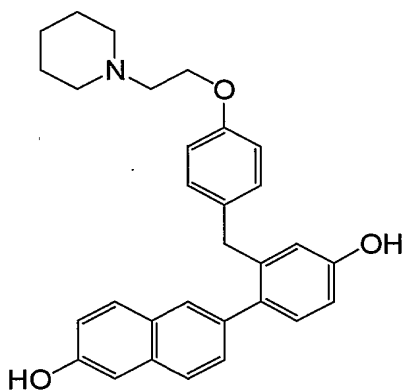
[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)フェニル] メタノン 530

mg から、下記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、標題化合物（無色粘稠油状物）を 2 3 0 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.46 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 4H), 2.48 (brs, 4H), 2.73 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

実施例 1 0

10 6 - { 4 - ヒドロキシ - 2 - { 4 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] ベンジル } フェニル } ナフタレン - 2 - オール



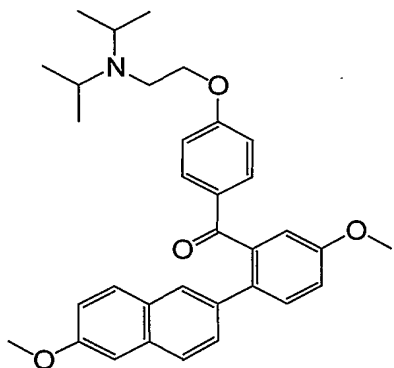
1 - { 2 - { 4 - [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ベンジル] フェノキシ } エチル } ピペリジン 2 2 0 mg から、下記実施例 3 6 4 の合成法に準じて合成し、標題化合物（淡黄色非晶質）を 7 0 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.32-1.38 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 2.60 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.36 (brs, 1H), 9.73

(brs, 1H).

実施例 1 1

[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノン



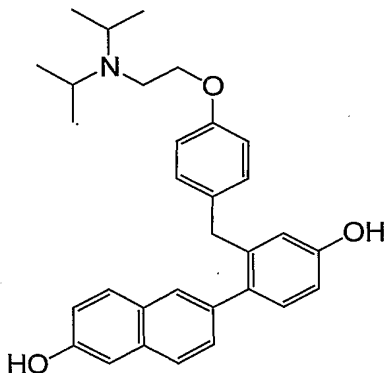
(4-ヒドロキシフェニル)[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノン 1.3 g と、(2-クロロエチル)ジイソプロピルアミン塩酸塩 787 mg から、上記製造例 40 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.98 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 2.73 (t, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.65-6.70 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.62-7.676 (m, 6H).

15

実施例 1 2

6-{2-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)ベンジル]-4-ヒドロキシフェニル}ナフタレン-2-オール



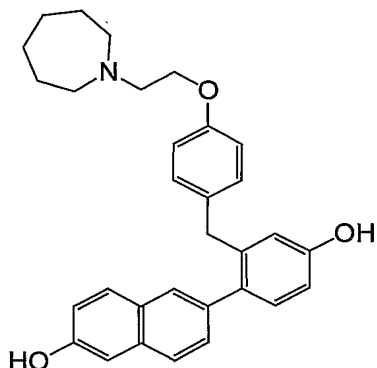
[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノンから、下記実施例337の合成法に準じて合成した、ジイソプロピル{2-{4-[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ベンジル]フェノキシ}エチル}アミン398mgから、下記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を80mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.03 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.70-6.78 (m, 3H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H).

ESI-Mass; 470 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例13

6-{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]-4-ヒドロキシフェニル}ナフタレン-2-オール



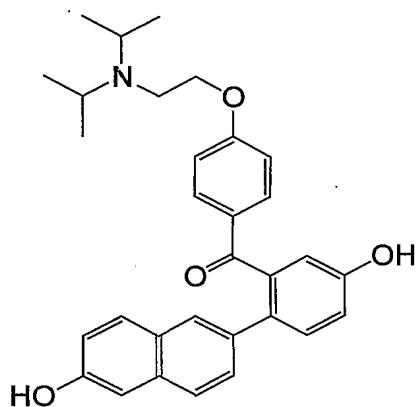
- (4-ヒドロキシフェニル)[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノンと、1-(2-クロロエチル)アゼパン塩酸塩から、上記製造例40の合成法に準じて合成した、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノン1.0gから、下記実施例337の合成法に準じて合成し、1-{2-{4-[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ベンジル]フェノキシ}エチル}アゼパンを700mg得た。この化合物421mgを用い、下記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を105mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.57-1.63 (s, 8H), 2.79 (t, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.62 (dd, 2H).

- ESI-Mass; 468 [M⁺+H]

実施例14

[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル][5-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノン



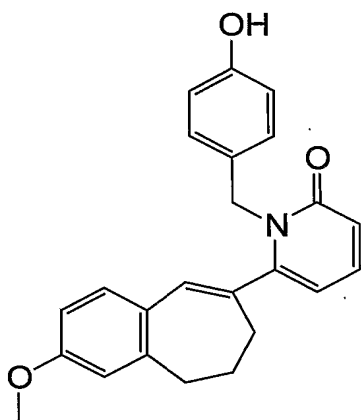
5 [4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メタノン 615mg から、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 213mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) ; δ (ppm) 0.98 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 2.75 (t, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 6.69-6.74 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.49-7.60 (m, 4H).

10 ESI-Mass; 484 [M^+H]

製造例 73

1-(4-ヒドロキシベンジル)-6-(2-メトキシ-8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル)-1H-ピリジン-2-オン



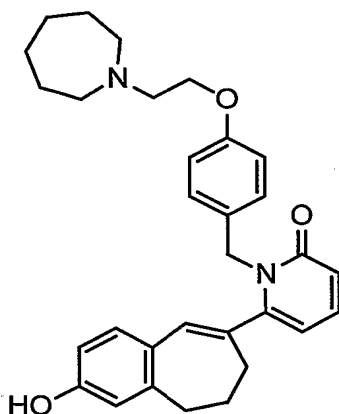
2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル
 トリフルオロメタンスルホネートから、上記製造例69の合成法に準じ
 て合成した、(2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテ
 5 ン-6-イル) トリメチルすず3. 25 g と、1-(4-ベンジルオキシベン
 ジル)-6-ブロモ-1H-ピリジン-2-オン2. 2 g から、上記実施
 例1の合成法に準じて合成し、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-
 (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イ
 ル)-1H-ピリジン-2-オンを646 mg 得た。この化合物全量を用い、
 10 下記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を404 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.80-1.88 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H),
 2.72-2.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.14 (dd, 1H), 6.31 (s,
 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.58-6.74 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.40
 (d, 1H), 9.28 (s, 1H).

15

実施例15

1-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]-6-(2-ヒ
 ドロキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル)-
 1H-ピリジン-2-オン



1 - (4-ヒドロキシベンジル) - 6 - (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) - 1H-ピリジン-2-オン
 と、1 - (2-クロロエチル) アゼパンから、下記実施例383の合成法に
 5 準じて合成した、1 - [4 - (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル]
 - 6 - (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-
 6-イル) - 1H-ピリジン-2-オン 317 mg から、下記実施例111
 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 222 mg 得た。

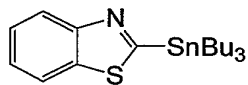
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.47-1.58 (m, 8H), 1.79-1.88 (m, 2H),
 10 2.20-2.27 (m, 2H), 2.61-2.64 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.78 (t, 2H),
 3.95 (t, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.13 (dd, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H),
 6.52 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (d, 2H),
 7.41 (d, 1H), 9.51 (s, 1H).

ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

15

製造例 74

2-トリブチルスタニルベンゾチアゾール



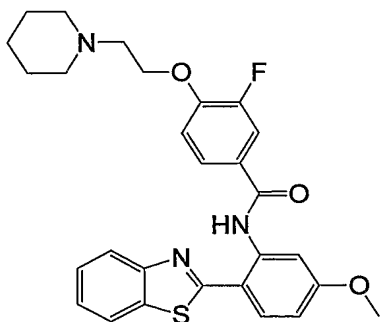
窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール 30.7 g をテトラヒドロフラン 700

m l に溶解し、 -78°C に冷却した後、ブチルリチウム (2.5 M ヘキサン
 溶液) 100 m l を滴下し、 -78°C で 10 分間攪拌した。塩化トリブチル
 5 5 77.9 g を滴下し、 -78°C で 1.5 時間攪拌した後、 -78°C から
 室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジエチルエ
 ーテル 400 m l を加え、不溶物をろ去した後、溶媒を減圧留去した。残渣
 を減圧蒸留 (0.5 mmHg, $170\sim 184^{\circ}\text{C}$) で精製し、標題化合物
 を 73.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.90 (t, 9H), 1.27-1.41 (m, 12H),
 1.58-1.67 (m, 6H), 7.37 (brt, 1H), 7.46 (brt, 1H), 7.96 (brd, 1H), 8.17
 10 (brd, 1H).

実施例 16

N- (2-ベンゾチアゾール-2-イル-5-メトキシフェニル) -3-フル
 ルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンズアミド



15

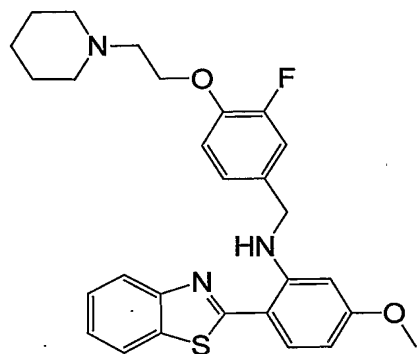
N- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -3-フルオロ-4-(2-
 ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンズアミド 1.0 g、ジクロロビス (ト
 リフェニルホスフィン) パラジウム (II) 150 mg、キシレン 30 m l
 および 2-トリブチルスタニルベンゾチアゾール 1.9 g の混合物を 2 時間
 20 加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣を NH シリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 81

0 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.42-1.53 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 4H),
2.51-2.68 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.32 (t, 2H), 6.72 (d,
1H), 7.11 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.86 (d,
5 1H), 7.99 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 13.46 (s, 1H).

実施例 17

(2-ベンゾチアゾール-2-イル-5-メトキシフェニル)[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン



10

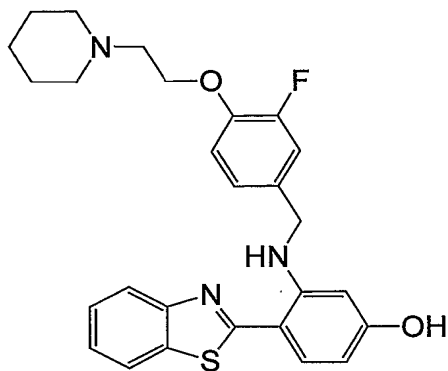
水素化リチウムアルミニウム 90 m g をテトラヒドロフラン 5 m l に懸濁し、氷冷下、N-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-5-メトキシフェニル)-3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド 300 m g のテトラヒドロフラン (1 m l) 溶液を滴下し、室温で4時間
15 間攪拌した。氷冷下、反応液にテトラヒドロフラン 10 m l、水 0.14 m l、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.14 m l、水 0.42 m l を順次加えて得た懸濁液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム系) で精製し、標題化合物を 120 m g 得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.50 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.49 (d,

2H), 6.17 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 9.53 (t, 1H).

5 実施例 18

4-ベンゾチアゾール-2-イル-3-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジルアミノ]フェノール



(2-ベンゾチアゾール-2-イル-5-メトキシフェニル)[3-フルオ

10 ロー4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 120 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 23 mg 得た。

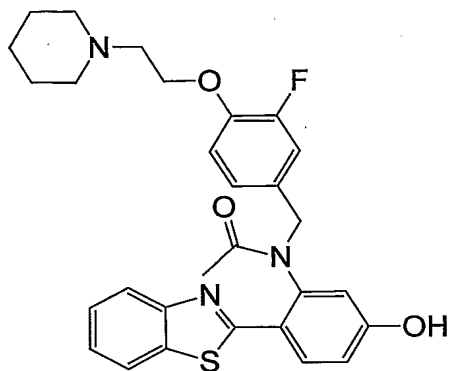
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.50 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 4H), 2.45-2.59 (m, 4H), 3.16-3.35 (m, 2H), 4.30-4.39 (m, 2H), 4.47 (d, 2H),
15 6.07 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 7.11-7.28 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.40 (t, 1H), 9.93 (s, 1H).

ESI-Mass; 478 [M⁺+H]

20 実施例 19

N-(2-ベンゾチアゾール-2-イル-5-ヒドロキシフェニル)-N-

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル] アセトアミド

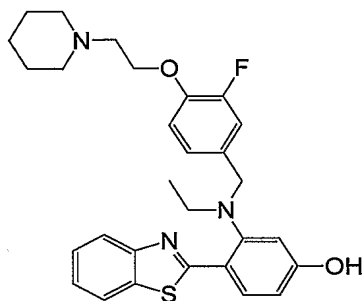


酢酸 3- {アセチル- [3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ブロモフェニル エステル 50 mg
 と、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 7 mg、
 キシレン 1 ml および 2-トリブチルスチルベンゾチアゾール 84 mg の
 混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、メタノール 2
 ml、水 1 ml および炭酸カリウム 50 mg を加え、室温で 15 分間激しく
 10 攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、標題化合物を 20 mg 得
 た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.45-1.53 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 4H),
 15 1.87 (s, 3H), 2.55-2.70 (m, 4H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.67 (d, 1H), 4.17
 (t, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95
 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.05
 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

ESI-Mass; 520 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

4-ベンゾチアゾール-2-イル-3-{エチル-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジニ-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}フェノール



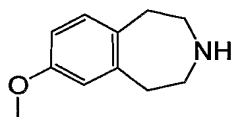
5 酢酸 4-ブロモ-3-{エチル-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジ
ン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}フェニル エステル 50 mg と、
2-トリブチルスタニルベンゾチアゾール 100 mg から、上記実施例 19
の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.04 (t, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H),
1.71-1.80 (m, 4H), 2.75-2.80 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 4H), 4.00 (s, 2H),
10 4.20 (t, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.60-6.72 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.33 (t,
1H), 7.43 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H).

ESI-Mass; 506 [M⁺+H]

製造例 75

15 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピ
ン

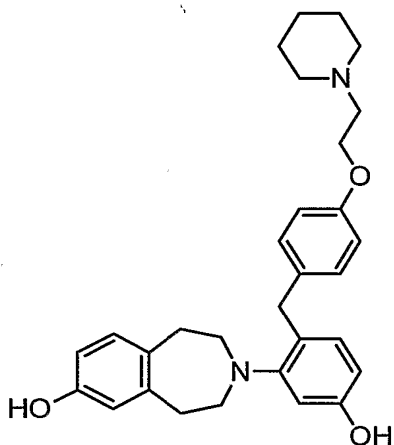


標題化合物は、EP 2 852 877の合成法を参考にして合成した。窒素雰
囲気下、(3-メトキシフェニル)酢酸 16 g をテトラヒドロフラン 150 m
20 l に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml、塩化オキサリル 1
0 ml を順次加え、室温で 5 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、塩化

(3-メトキシフェニル) アセチルを18.8 g得た。アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール11 gおよびトリエチルアミン11 gをクロロホルム150 mlに溶解し、氷冷下、塩化(3-メトキシフェニル) アセチル18.8 gを加え、室温で9.5時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して得た、N-(2,2-ジメトキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)アセトアミド24.9 gの酢酸(75 ml)溶液を、濃塩酸50 mlに滴下し、室温で一晩時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル、テトラヒドロフランを順次加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え、生じた固体をろ取して得た、8-メトキシ-1,3-ジヒドロベンゾ[d]アゼピン-2-オン6.3 gを酢酸100 mlに溶解し、10%パラジウム-活性炭1.5 gを加え、水素4気圧雰囲気下、室温にて23時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を減圧留去し、水、アンモニア水を順次加えて中和した。生じた固体をろ取し、8-メトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン-2-オンを5.6 g得た。この化合物1.5 gをテトラヒドロフラン15 mlに懸濁し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)15 mlを滴下し、2時間加熱還流した。氷冷下で5 N塩酸5 mlを加え、45分間加熱還流した後、アンモニア水で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を752 mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.84-2.98 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

3- {5-ヒドロキシ-2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] フェニル} -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピン-7-オール



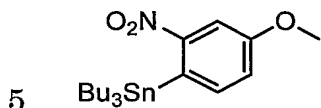
- 5 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピンと、(2-ブロモ-4-メトキシフェニル) [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] メタノンから、下記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[4-メトキシ-2- (7-メトキシ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] アゼピン-3-イル) フェニル] [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] メタノン 632 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、7-メトキシ-3- {5-メトキシ-2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] フェニル} -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [d] アゼピンを 514 mg 得た。この化合物全量を用い、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 355 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.72-2.83 (m, 8H), 3.87 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 9.09 (s, 2H).

ESI-Mass; 473 [M⁺+H]

製造例 7 6

トリブチル (4-メトキシ-2-ニトロフェニル) すず

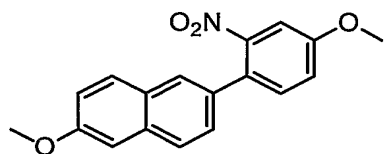


4-ブロモ-3-ニトロアニソール 11.6 g、ビス (トリブチル) すず
32 g およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 1.
2 g をキシレン 100 ml に懸濁し、140℃で1時間攪拌した。溶媒を減
10 圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エ
チル系) で精製し、標題化合物を 12.7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.87 (t, 9H), 1.07-1.12 (m, 6H),
1.26-1.35 (m, 6H), 1.44-1.50 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 7.19 (dd, 1H), 7.54
(d, 1H), 7.84 (d, 1H).

15 製造例 7 7

2-メトキシ-6-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル) ナフタレン



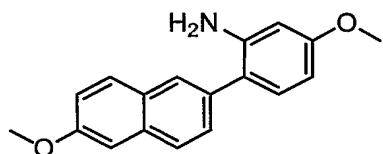
標題化合物は、*J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121,
7600 を参考にして合成した。6-メトキシ-2-ブロモナフタレ
20 ン 500 mg、トリブチル (4-メトキシ-2-ニトロフェニル) すず 1.
1 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 250 mg、
塩化銅 (I) 1.0 g および塩化リチウム 540 mg をジメチルスルホキシ
ド 15 ml に懸濁し、窒素雰囲気下、60℃で5時間攪拌した。酢酸エチル、

アンモニア水を順次加え、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンージエチルエーテル系で洗浄して、標題化合物を 412 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.16–7.20 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H).

実施例 22

- 10 5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミン

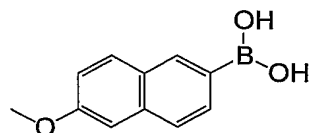


- 2-メトキシ-6-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン 390 mg をテトラヒドロフラン 6 ml およびメタノール 6 ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 100 mg を加え、水素常圧雰囲気下、室温で一晩時間攪拌した。セライトろ過後、溶媒を減圧留去して得た固体をヘキサンージエチルエーテル系で洗浄して、標題化合物を 285 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.83 (s, 5H), 3.95 (s, 3H), 6.38 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.14–7.20 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.75–7.82 (m, 3H).

- 20 製造例 78

(6-メトキシナフタレン-2-イル) ボロン酸

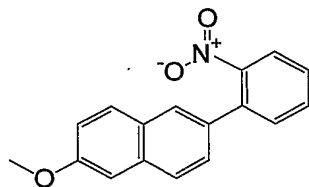


窒素雰囲気下、6-メトキシ-2-ブロモナフタレン 25 g をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解し、 -78°C に冷却した。ブチリチウム (2.66 M ヘキサン溶液) 42 ml を 1.5 時間かけて滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。ほう酸トリイソプロピル 26.5 ml を 30 分間で滴下した後、
 5 -78°C から 0°C まで昇温しながら 40 分間攪拌した。1 N 塩酸 200 ml、酢酸エチル 200 ml を順次加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た固体を、ヘキサン-ジエチルエーテル系で洗浄し、標題化合物を 18 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 3.86 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.76-7.84 (m, 2H), 8.07 (brs, 2H), 8.27 (s, 1H).

製造例 79

2-メトキシ-6-(2-ニトロフェニル) ナフタレン



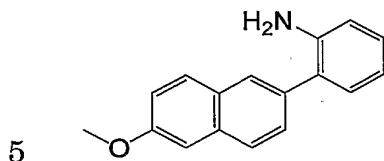
窒素雰囲気下、2-ヨード-1-ニトロベンゼン 2.5 g、(6-メトキシナフタレン-2-イル) ボロン酸 2.9 g およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 600 mg をトルエン 50 ml に懸濁し、2 N 炭酸ナトリウム水溶液 15 ml を加え、 110°C で 7 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順
 20 次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 1.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.95 (s, 3H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.74-7.79 (m,

3H), 7.89 (dd, 1H).

実施例 2 3

2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) フェニルアミン



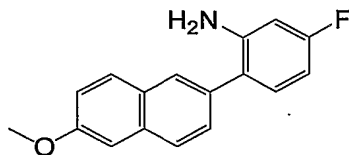
2 - メトキシ - 6 - (2 - ニトロフェニル) ナフタレン 1. 6 g から、下記実施例 6 3 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1. 1 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.80 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.86 (dt, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.55 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.85 (s, 1H).

10

実施例 2 4

5 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) フェニルアミン



15 4 - フルオロ - 2 - ニトロフェノール 3. 0 g から、下記製造例 8 0 の合成法に準じて合成し、4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネートを 5. 5 g 得た。(6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ボロン酸 2. 5 g をジエチルエーテル 6 0 m l に懸濁し、1, 3 - プロパンジオール 0. 9 m l を加え、室温で 2 時間攪拌した。テトラヒドロフラン、無水硫酸マグネシウムを順次加えて攪拌後ろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得た、

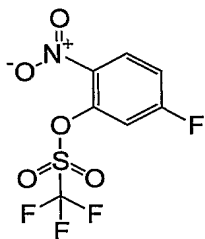
20 2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - [1, 3, 2] ジオキサボリナン 3. 1 g および 4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル トリフルオロメタ

ンスルホネート 2.8 g を N,N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）350 mg および炭酸セシウム 6.0 g を加え、窒素雰囲気下 100℃ で 2 時間撹拌した。酢酸エチル、テトラヒドロフランを順次加え撹拌後、不溶物をろ去し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た固体を、ヘキサノージエチルエーテル系で洗浄し、2-（4-フルオロ-2-ニトロフェニル）-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを 2.4 g 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 g 得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.90 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.50 (dd, 1H), 6.54 (dt, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H).

製造例 80

- 15 5-フルオロ-2-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネート

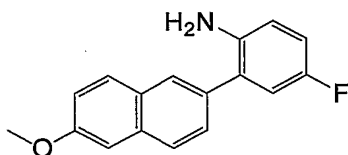


5-フルオロ-ニトロフェノール 3.0 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、ピリジン 5 ml を加え、氷冷下で無水トリフルオロメタンスルホン酸 3.5 ml を滴下した。室温で一晩時間撹拌した後、水を加え撹拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 5.4 g 得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.21 (dd, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 8.28 (dd, 1H).

実施例 25

4-フルオロ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミン

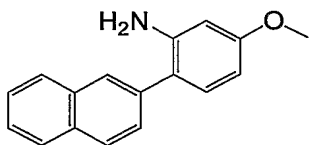


- 5 (6-メトキシナフタレン-2-イル)ボロン酸と、5-フルオロ-2-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネートから、上記実施例 24 の合成法に準じて合成した、2-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン 1.3 g から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 g 得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.95 (s, 5H), 6.73 (dd, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H).

実施例 26

- 15 5-メトキシ-(2-ナフタレン-2-イル)フェニルアミン

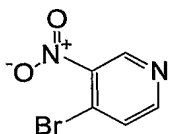


- 2-ナフチルボロン酸と、4-ブロモ-3-ニトロアニソールから、上記製造例 79 の合成法に準じて合成した、2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ナフタレン 2.3 g から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、
20 標題化合物を 1.4 g 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.82 (s, 5H), 6.37 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.82-7.92 (m, 4H).

製造例 8 1

4-ブロモ-3-ニトロピリジン

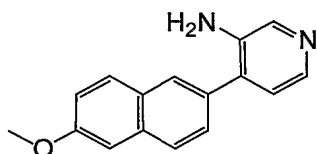


- 5 4-メトキシ-3-ニトロピリジン 3.5 g に 48% 臭化水素酸 30 ml を加え、80℃で一晩時間攪拌した。トルエンを加え攪拌し、溶媒を減圧留去して得た、3-ニトロピリジン-4-オール（粗生成物）全量に、オキシ臭化リン 20 g およびクロロホルム 30 ml を加え、110℃で2時間攪拌した。反応液に氷を加え、アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、
- 10 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 2.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 7.74 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例 2 7

- 15 4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-イルアミン



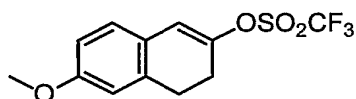
- (6-メトキシナフタレン-2-イル) ボロン酸と、4-ブロモ-3-ニトロピリジンから、上記製造例 7 9 の合成法に準じて合成した、4-(6-メトキシナフタレン-2-イル) -3-ニトロピリジン 2.1 g から、上記
- 20 実施例 2 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.7 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.85 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (d,

1H), 7.87 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

製造例 8 2

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタ
5 ンスルホネート

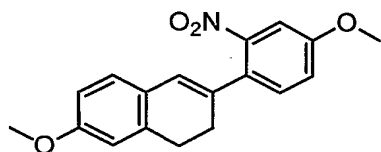


窒素雰囲気下、6-メトキシ-2-テトラロン 2.0 g をテトラヒドロフ
ラン 30 ml に溶解し、-78℃に冷却した後に、リチウムヘキサメチルジ
シラジド(1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 12.5 ml を滴下し、そのま
10 ま 30 分間攪拌後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 4.3
g を加え、-78℃から室温まで昇温しながら 30 分間攪拌した。飽和塩化
アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題
15 化合物を 2.7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.67 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.81 (s, 3H),
6.44 (s, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.01 (d, 1H).

製造例 8 3

20 7-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1, 2-ジヒ
ドロナフタレン



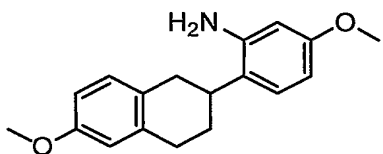
6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメ

タンスルホネート 2.3 g と、トリブチル (4-メトキシ-2-ニトロフェニル) すず 3.9 g から、上記製造例 77 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.7 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.45 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.82 (s, 3H),
 5 3.88 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

実施例 28

5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 10 ドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン

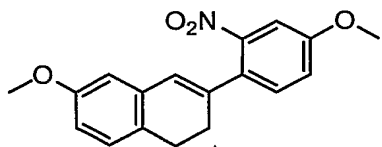


7-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1, 2-ジ
 ヒドロナフタレン 600 mg から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、
 標題化合物を 333 mg 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.88-1.98 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H),
 2.72-2.78 (m, 1H), 2.83-3.03 (m, 4H), 3.70 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79
 (s, 3H), 6.29 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.01
 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

20 製造例 84

6-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1, 2-ジ
 ヒドロナフタレン



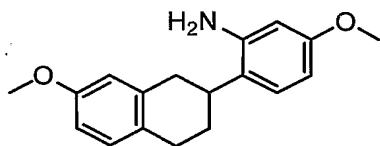
7-メトキシ-2-テトラロンから、上記製造例 82 に準じて合成した、
 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタ
 ンスルホネート 3.5 g と、トリブチル (4-メトキシ-2-ニトロフェニ
 5 ル) すず 18 g から、上記製造例 77 の合成法に準じて合成し、標題化合物
 を 1.9 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.47 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.80 (s, 3H),
 3.89 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.07 (d, 1H),
 7.12 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (s, 1H).

10

実施例 29

5-メトキシ-2-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 ドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン

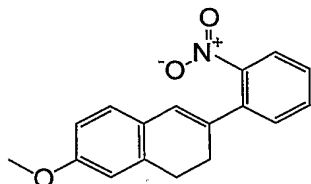


15 6-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1, 2-ジ
 ヒドロナフタレン 1.9 g から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、
 標題化合物を 1.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.88-2.00 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H),
 2.74-2.94 (m, 4H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.71 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79
 20 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.35-6.39 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.73 (d, 1H),
 7.02-7.08 (m, 2H).

製造例 85

7-メトキシ-3-(2-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレン

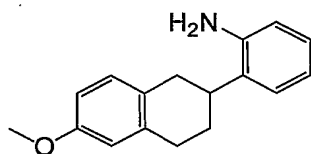


1-ブロモ-2-ニトロベンゼンから、上記製造例 76 の合成法に準じて
 5 合成した、トリブチル (2-ニトロフェニル) すず 7.3 g と、6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホネート 2.2 g から、上記製造例 77 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.5 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.50 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.82 (s, 3H),
 10 6.49 (s, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.57 (dt, 1H), 7.90 (dd, 1H).

実施例 30

2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
 15 フェニルアミン



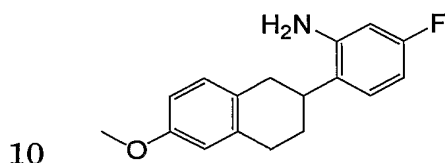
7-メトキシ-3-(2-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレン
 1.5 g を、テトラヒドロフラン 10 ml およびメタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 300 mg、濃塩酸 0.8 ml を順次加え、
 20 水素 4 気圧雰囲気下、室温で 25 時間攪拌した。セライトろ過後、濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た固体を、ヘキサノー

エチルエーテル系で洗浄し、標題化合物を 949 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.91-2.02 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H),
2.78 (dd, 1H), 2.88-3.06 (m, 4H), 3.68 (brs, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.68 (d,
1H), 6.71 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.80 (dt, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.06 (dt,
5 1H), 7.14 (dd, 1H).

実施例 3 1

5-フルオロ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ
レン-2-イル) フェニルアミン



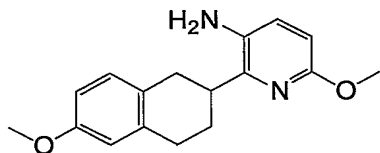
1-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンから、上記製造例 7 6 の
合成法に準じて合成した、トリブチル(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)
すず 7.1 g と、6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル ト
リフルオロメタンスルホネート 2.2 g から、上記製造例 7 7 の合成法に準
15 じて合成し、3-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-7-メトキシ-
1,2-ジヒドロナフタレンを 1.4 g 得た。この化合物全量を用い、上記
実施例 3 0 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.88-1.98 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H),
2.73 (dd, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.92-3.04 (m, 3H), 3.78 (brs, 2H), 3.79
20 (s, 3H), 6.41 (dd, 1H), 6.47 (ddd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.01
(d, 1H), 7.05 (dd, 1H).

実施例 3 2

6-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ

レン-2-イル) ピリジン-3-イルアミン



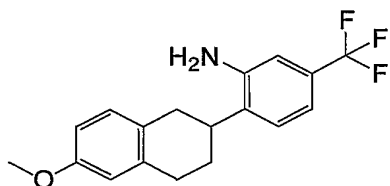
2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジンから、上記製造例76の
 合成法に準じて合成した、6-メトキシ-3-ニトロ-2-トリブチルスタ
 5 ニルピリジン5.5gと、6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2
 -イル トリフルオロメタンスルホネート1.5gから、上記製造例77の
 合成法に準じて合成し、6-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒ
 ドロナフタレン-2-イル)-3-ニトロピリジンを933mg得た。この
 化合物930mgを用い、上記実施例30の合成法に準じて合成し、標題化
 10 合物を340mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.03-2.18 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 3H),
 2.99-3.07 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.33 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s,
 3H), 6.46 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (d,
 1H).

15

実施例33

2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
 -5-トリフルオロメチルフェニルアミン



20

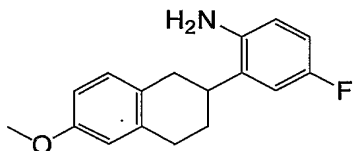
1-ブロモ-2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゼンから、上記製
 造例76の合成法に準じて合成した、トリブチル(2-ニトロ-4-トリフ
 ルオロメチルフェニル)すず7.4gと、6-メトキシ-3,4-ジヒドロ

- ナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホネート 2.2 g から、上記製造例 77 の合成法に準じて合成し、7-メトキシ-3-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレンを 1.5 g 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、
- 5 標題化合物を 1.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.92-2.05 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.90-3.07 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.86 (brs, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.22 (d, 1H).

10 実施例 34

4-フルオロ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン

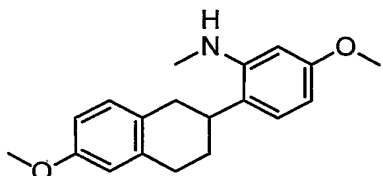


- 5-フルオロ-2-ニトロフェニル トリフルオロメタンスルホネートと、
- 15 (6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル) トリメチルすずから、上記製造例 77 の合成法に準じて合成した、3-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン 396 mg から、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 286 mg 得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.86-1.97 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.88-3.05 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.76 (ddd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H).

実施例 3 5

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミン

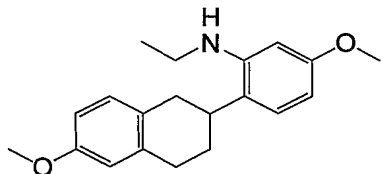


- 5 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 231 mg から、下記実施例 119 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 105 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.93-2.18 (m, 2H), 2.70-3.07 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 3.81 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 10 6.36 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.10 (d, 1H).

実施例 3 6

エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン



15

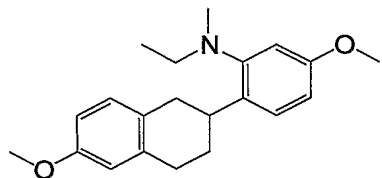
- 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 1.0 g をピリジン 5 ml に溶解し、無水酢酸 5 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した。氷水を加え攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して生じた固体をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミドを 1.1 g 得た。窒素雰囲気下、水素化リ
- 20

チウムアルミニウム 400 mg をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、氷冷下で塩化アルミニウム 1.4 g を加え、室温で 15 分間攪拌した後、N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アセトアミド 1.1 g を加え、室温で 1 時間
 5 攪拌した。テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えて得た懸濁液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 604 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.27 (t, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H),
 10 2.05-2.12 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.62 (brs, 1H), 3.80 (s, 6H), 6.25 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.03 (d, 1H).

実施例 37

15 エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン

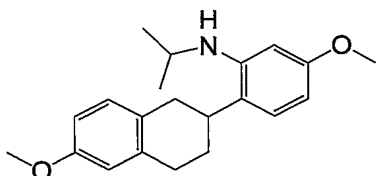


エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 300 mg から、上記製造例
 20 18 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 259 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.04 (t, 3H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.73-3.02 (m, 6H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 6.64-6.72 (m, 4H), 6.99 (d, 1H), 7.17 (d, 1H).

実施例 38

イソプロピル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン

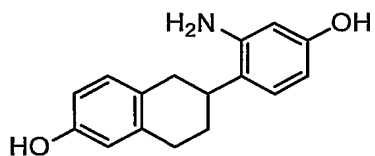


- 5 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 300 mg をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解し、アセトン 0.4 ml、酢酸 0.1 ml、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 780 mg を順次加え、室温で2日間攪拌した。濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 309 mg 得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.22 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 3H), 3.55 (brs, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.24-6.28 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.03 (d, 1H).

実施例 39

- 6-(2-アミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

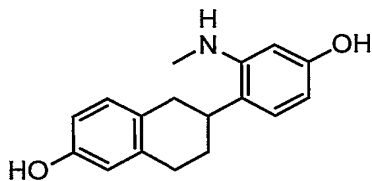
タレン-2-イル) フェニルアミン 200 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 145 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.59-1.71 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H),
2.45-2.53 (m, 1H), 2.65-2.89 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 5.94 (dd, 1H), 6.06
5 (d, 1H), 6.45-6.50 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 8.65 (s, 1H),
8.95 (s, 1H).

ESI-Mass; 256 [M⁺+H]

実施例 40

10 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



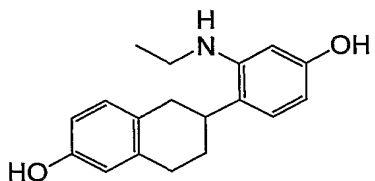
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミン 195 mg から、下記実施例
15 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 177 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.63-1.75 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H),
2.42-2.51 (m, 1H), 2.62 (d, 3H), 2.66-2.88 (m, 4H), 5.14 (q, 1H), 5.91
(d, 1H), 5.96 (dd, 1H), 6.45-6.50 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.82 (d, 1H),
8.75 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

20 ESI-Mass; 270 [M⁺+H]

実施例 41

6-(2-エチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 250 mg から、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 227 mg 得た。

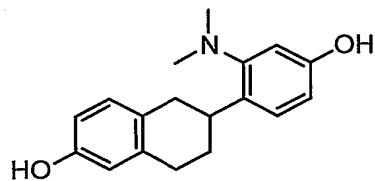
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.13 (t, 3H), 1.64-1.86 (m, 2H), 2.66-2.92 (m, 4H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.34-3.37 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 5.95-5.98 (m, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H).

ESI-Mass; 284 [M^+H]

10

実施例 42

6-(2-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



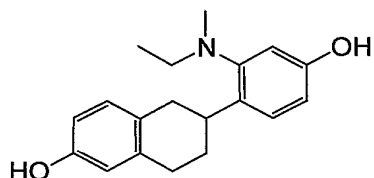
- 15 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンから、上記製造例 18 の合成法に準じて合成した、[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ジメチルアミン 120 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 96 mg 得た。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.71-1.79 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.45-6.50 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 8.98 (s,

1H), 9.08 (s, 1H).

ESI-Mass; 284 [M⁺+H]

実施例 4 3

- 5 6 - [2 - (エチルメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



エチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] アミン 239 mg から、下記実施例

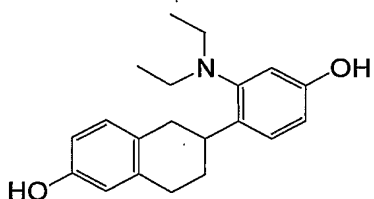
- 10 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 219 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.94 (t, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 4H), 3.22-3.29 (m, 1H), 6.44-6.49 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H).

- 15 ESI-Mass; 298 [M⁺+H]

実施例 4 4

6 - (2 - ジエチルアミノ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



20

エチル [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒ

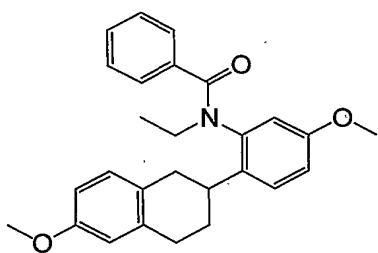
ドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンから、上記実施例 36 の合成法に準じて合成した、ジエチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 288 mg から、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2105 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.85 (t, 6H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.82 (q, 4H), 3.40-3.48 (m, 1H), 6.45-6.53 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H).

10 ESI-Mass; 312 [M^+H]

製造例 86

N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ベンズアミド



15

エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 100 mg を 1, 4-ジオキサン 3 ml に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.34 ml、塩化ベンゾイル 0.05 ml を順次加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ

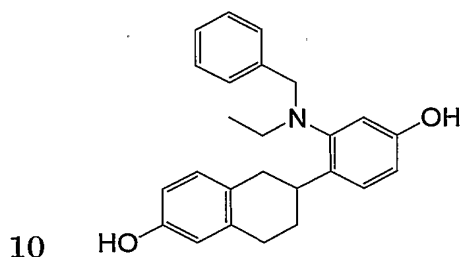
20

ン-酢酸エチルーテトラヒドロフラン系) で精製し、標題化合物を 133 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.52-0.61 (m, 0.5H), 1.21-1.29 (m, 3H), 1.44-1.90 (m, 2.5H), 2.37-2.46 (m, 0.5H), 2.61-2.91 (m, 4H), 3.77-3.82 (m, 6H), 3.88-3.98 (m, 1.5H), 6.60-7.34 (m, 11H).

実施例 45

6-[2-(ベンジルエチルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



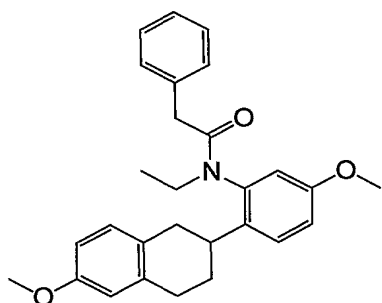
N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]ベンズアミドから下記実施例 337 の合成法に準じて合成した、ベンジルエチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 151 mg から、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 90 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.52-1.70 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.82 (q, 2H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 6.45-6.50 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12-7.24 (m, 5H), 9.00 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H).

ESI-Mass; 374 [M^+H]

製造例 87

N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-2-フェニルアセトアミド

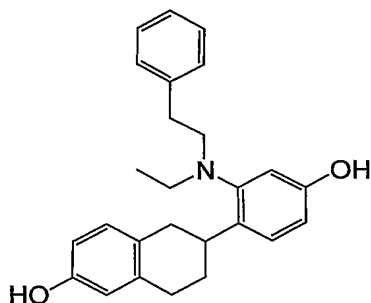


- 5 エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 100 mg をジクロロメタン 3 ml に溶解し、氷冷下で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml、塩化フェニルアセチル 0.06 ml を順次加え、室温まで昇温しながら一晩時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を 140 mg 得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (t, 3H), 1.66-1.73 (m, 0.5H), 1.79-1.92 (m, 1.5H), 2.58-2.66 (m, 0.5H), 2.75-3.20 (m, 5.5H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.68-3.73 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.14-4.29 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.89-7.09 (m, 4H), 7.19-7.32 (m, 4H).

15

実施例 46

6-[2-(エチルフェネチルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



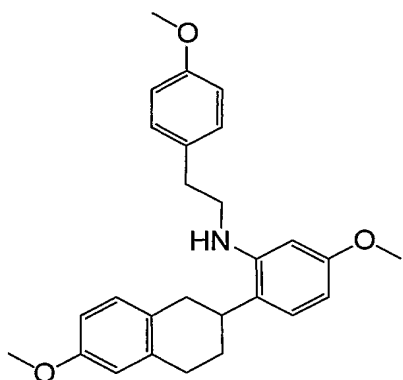
N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-2-フェニルアセトア
 ミドから下記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成した、エチル [5-メトキ
 5 シ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-
 イル) フェニル] フェネチルアミン 1 3 7 m g から、下記実施例 1 1 1 の合
 成法に準じて合成し、標題化合物を 7 7 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.58-1.76 (m, 2H),
 2.54-2.70 (m, 6H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H),
 10 6.43-6.53 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.01-7.19 (m, 6H), 8.98
 (brs, 1H), 9.11 (brs, 1H).

ESI-Mass; 388 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 4 7

15 [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
 タレン-2-イル) フェニル] [2-(4-メトキシフェニル) エチル] アミ
 ン

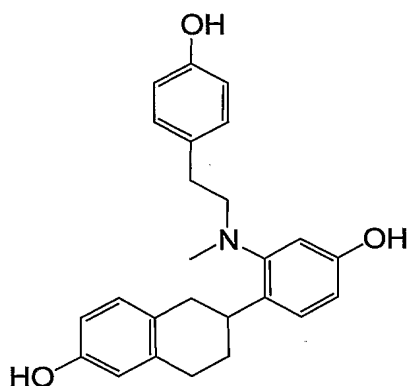


5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン700mg、塩化4-メトキシフェニルアセチル680mgおよびピリジン10mlの混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、析出した結晶をろ取り、水洗後、50℃で一昼夜乾燥して得た、N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド(粗生成物)全量から、下記実施例337の合成法に準じて合成し、標題化合物を690mg得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.78-1.89 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.76-2.92 (m, 5H), 3.37 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 6.26-6.30 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 1H).

15 実施例48

6-{4-ヒドロキシ-2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]メチルアミノ}フェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

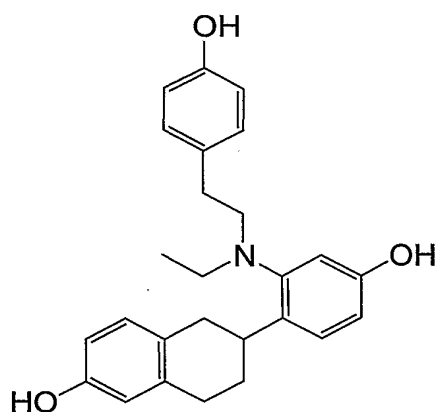


[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ
 フタレン-2-イル) フェニル] [2-(4-メトキシフェニル) エチル] ア
 ミン 250 mg から、上記製造例 18 の合成法に準じて合成し、[5-メトキ
 5 シ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-
 イル) フェニル] [2-(4-メトキシフェニル) エチル] メチルアミン (粗
 生成物) を得た。この化合物全量から、下記実施例 364 の合成法に準じて
 合成し、標題化合物を 50 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.64-1.78 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 4H),
 10 2.57 (s, 3H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 1H),
 6.44-6.51 (m, 3H), 6.54-6.60 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02
 (d, 1H), 8.98 (brs, 1H), 9.09 (brs, 2H).

実施例 49

15 6-{2-{エチル [2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ}-
 4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2
 -オール

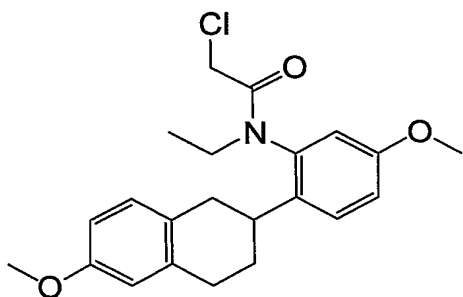


[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ
 フタレン-2-イル) フェニル] [2-(4-メトキシフェニル) エチル] ア
 ミン 250 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、エチル [5
 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ
 ン-2-イル) フェニル] [2-(4-メトキシフェニル) エチル] アミン (粗
 生成物) を得た。この化合物全量から、下記実施例 364 の合成法に準じて
 合成し、標題化合物を 120 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.62-1.76 (m, 2H),
 10 2.42-2.50 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.87 (q, 2H),
 2.96 (t, 2H), 3.33-3.44 (m, 1H), 6.45-6.53 (m, 3H), 6.56-6.64 (m, 3H),
 6.80 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.98 (brs, 1H), 9.09 (brs, 2H).

製造例 88

15 2-クロロ-N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,
 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド



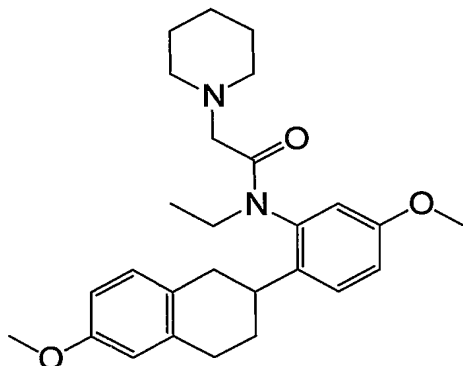
エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 100 mg と、塩化クロロアセチル 0.04 ml から、上記製造例 87 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 133 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.19 (t, 3H), 1.86-1.93 (m, 2H), 2.73-3.02 (m, 5H), 3.10-3.23 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 4.15-4.27 (m, 1H), 6.64-6.67 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H).

10

製造例 89

N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-2-ピペリジン-1-イルアセトアミド



15

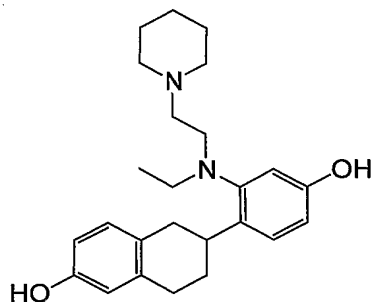
2-クロロ-N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド

129 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、ピペリジン 0.07 ml、炭酸カリウム 184 mg を順次加え、60℃で一晩時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 139 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.16 (t, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.65-3.10 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.10-4.26 (m, 1H), 6.60-6.72 (m, 3H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.29 (s, 1H).

実施例 50

6- {2- [エチル (2-ピペリジン-1-イルエチル) アミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



N-エチル-N- [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] -2-ピペリジン-1-イルアセトアミドから、下記実施例 337 の合成法に準じて合成した、エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] (2-ピペリジン-1-イルエチル) アミン 108 mg から、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を

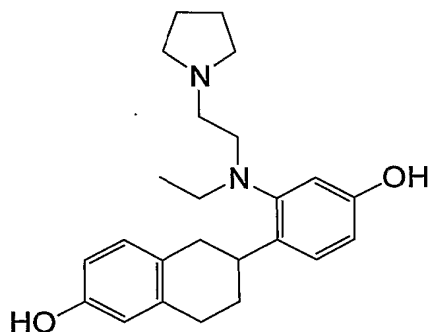
8.4 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.24-1.32 (m, 2H),
 1.35-1.42 (m, 4H), 1.65-1.76 (m, 2H), 2.15-2.27 (m, 6H), 2.59 (d, 2H),
 2.70-2.78 (m, 2H), 2.84 (q, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H),
 5 6.44-6.51 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.99 (brs,
 1H), 9.07 (brs, 1H).

ESI-Mass; 395 $[\text{M}^+\text{+H}]$

実施例 5 1

10 6- {2- [エチル (2-ピロリジン-1-イルエチル) アミノ] -4-ヒ
 ドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オー
 ル



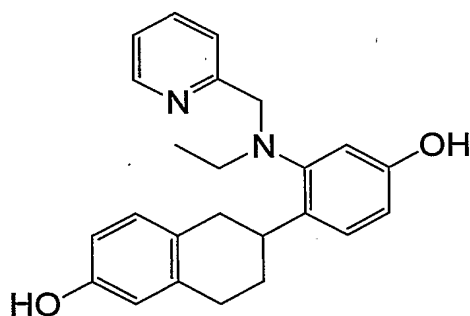
2-クロロ-N-エチル-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,
 15 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド
 とピロリジンから、上記製造例 8 9 の合成法に準じて合成した、N-エチル
 -N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド
 ロナフタレン-2-イル) フェニル] -2-ピロリジン-1-イルアセトア
 ミド 119 mg から、下記実施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、エチル[5
 20 -メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレ
 ン-2-イル) フェニル] (2-ピロリジン-1-イルエチル) アミンを 96

mg 得た。この化合物 95 mg を用い、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 92 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.52-1.60 (m, 4H), 1.65-1.78 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 6H), 2.58 (d, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H),
 5 2.84 (q, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 6.44-6.51 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H).
 ESI-Mass; 381 [M⁺+H]

実施例 52

10 6- {2- [エチル (ピリジン-2-イルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



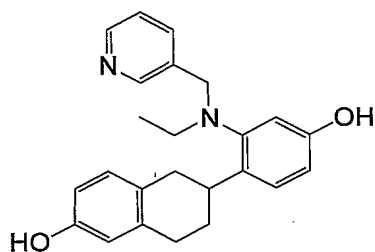
エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと塩化ピコリノイル塩酸塩から、上記製造例 87 の合成法に準じて合成した、ピリジン-2-カルボン酸
 15 エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミド 129 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ピリジ
 20 ン-2-イルメチルアミンを 100 mg 得た。この化合物 93 mg を用い、下記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 108 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 2H),
 2.55-2.62 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.41-3.52 (m, 1H),
 4.09 (s, 2H), 6.45-6.50 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (s,
 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H),
 5 8.39-8.43 (m, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H).

ESI-Mass; 375 [M^+H]

実施例 53

6- {2- [エチル (ピリジン-3-イルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシ
 10 シフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 ドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと塩化ニコチノイル塩酸塩か
 ら、上記製造例 86 の合成法に準じて合成した、ピリジン-3-カルボン酸
 15 エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド
 ロナフタレン-2-イル) フェニル] アミド 162 mg から、下記実施例 3
 37 の合成法に準じて合成し、エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] ピリジ
 ン-3-イルメチルアミンを 30 mg 得た。この化合物全量を用い、下記実
 20 施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 23 mg 得た。

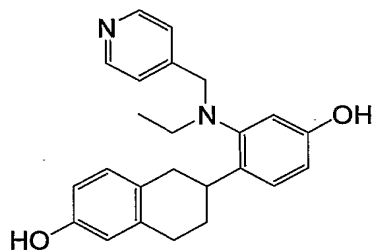
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H),
 1.58-1.70 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.85 (q, 2H),
 3.35-3.45 (m, 1H), 4.00 (q, 2H), 6.44-6.51 (m, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.78

(d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.33–8.38 (m, 2H),
9.00 (brs, 1H), 9.13 (brs, 1H).

ESI-Mass; 375 [M⁺+H]

5 実施例 5 4

6- {2- [エチル (ピリジン-4-イルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



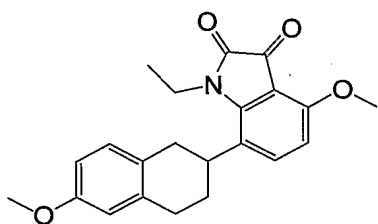
エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
10 ドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと塩化イソニコチノイル塩酸
塩から、上記製造例 8 6 の合成法に準じて合成した、ピリジン-4-カルボ
ン酸 エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テト
ラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミド 1 6 3 m g から、下記実
15 施例 3 3 7 の合成法に準じて合成し、エチル [5-メトキシ-2- (6-メ
トキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]
ピリジン-4-イルメチルアミンを 4 3 m g 得た。この化合物全量を用い、
下記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 4 2 m g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.53–1.71 (m, 2H),
2.50–2.60 (m, 2H), 2.70–2.77 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 3.37–3.48 (m, 1H),
20 4.01 (s, 2H), 6.45–6.51 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.03 (d,
1H), 7.21 (d, 2H), 8.40 (dd, 2H), 9.00 (brs, 1H), 9.13 (brs, 1H).

ESI-Mass; 375 [M⁺+H]

製造例 90

1-エチル-4-メトキシ-7-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-インドール-2, 3-ジオン



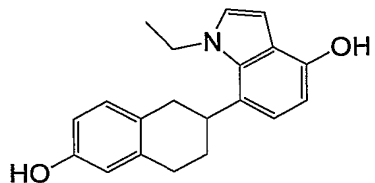
- 5 エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 260 mg をジエチルエーテル 30 ml に溶解し、氷冷下、塩化オキサリル 0.21 ml を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た、塩化 {エチル- [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミノ} オキソアセチル (粗生成物) 全量をジクロロメタン 5 ml に溶解し、塩化アルミニウム 220 mg のジクロロメタン (20 ml) 溶液に氷冷下で滴下し、室温で一昼夜攪拌した。反応液を氷水で希釈し、クロロホルムで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 160 mg 得た。
- 10
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.29 (t, 3H), 1.89-2.12 (m, 2H), 2.82-3.00 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.90 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 1H), 6.61-6.78 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

20

実施例 55

1-エチル-7-(6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-インドール-4-オール

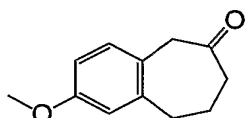


1-エチル-4-メトキシ-7-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-インドール-2,3-ジオン 160 mg、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 1.8 ml およびテトラヒドロフラン 10 ml の混合物を 1 時間加熱還流した。氷水で希釈後、濃アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、1-エチル-4-メトキシ-7-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-インドール 58 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.75-2.96 (m, 5H), 4.25 (q, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.46-6.57 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 9.06 (brs, 1H), 9.16 (brs, 1H).

製造例 91

2-メトキシ-5,7,8,9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン-6-オン

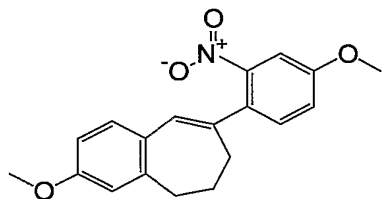


標題化合物は、*Tetrahedron Lett.*, 1977, 21, 1827 を参考にして合成した。窒素雰囲気下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム 11.5 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、氷冷

- 下でカリウム *tert*-ブトキシド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 40 ml を滴下し、そのまま 1 時間攪拌した後、6-メトキシ-1-テトラロン 4.74 g のテトラヒドロフラン (26 ml) 溶液を滴下し、室温で 2.5 時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で
- 5 順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、6-メトキシ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを 4.4 g 得た。硝酸タリウム (I) 4.5 g をメタノール 40 ml に溶解し、氷冷下で 6-メトキシ-1-メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
- 10 タレン 1.7 g のメタノール (13 ml) 溶液を滴下し、室温で 10 分間攪拌した。クロロホルムを加えて攪拌後、セライトろ過し、ジエチルエーテルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 1.7 g 得た。
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.99 (pent, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.06 (d, 1H).

製造例 9 2

- 3-メトキシ-8-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-6, 7-ジヒ
- 20 ドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン



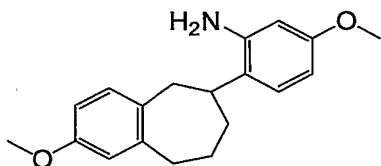
2-メトキシ-5, 7, 8, 9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン-6-オンから、上記製造例 8 2 の合成法に準じて合成した、2-メトキシ-8,

9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル トリフルオロメタ
ンスルホネート 3.0 g と、トリブチル (4-メトキシ-2-ニトロフェニ
ル) すず 10.8 g から、上記製造例 77 の合成法に準じて合成し、標題化
合物を 2.8 g 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.09-2.16 (m, 2H), 2.53 (t, 2H),
2.87-2.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.68-6.72
(m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.40 (d, 1H).

実施例 56

- 10 5-メトキシ-2-(2-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H
-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニルアミン



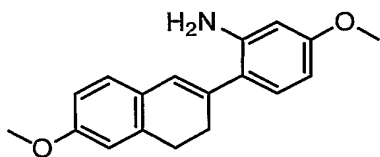
- 3-メトキシ-8-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-6, 7-ジ
ヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン 1.4 g から、上記実施例 30 の合成
15 法に準じて合成し、標題化合物を 520 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.46-1.59 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H),
2.07-2.18 (m, 2H), 2.45 (t, 1H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.92 (t, 1H), 3.09
(dd, 1H), 3.63 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.28 (d, 1H), 6.38
(dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (d, 1H).

20

実施例 57

5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イ
ル) フェニルアミン

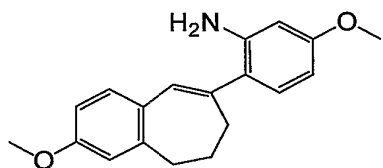


7-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジ
 ヒドロナフタレン 600 mg、鉄 430 mg および塩化アンモニウム 830
 mg をメタノール 15 ml に懸濁し、水 6 ml を加え、80℃で6時間攪拌
 5 した。セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、
 溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘ
 キサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 356 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.59 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.79 (s, 3H),
 3.82 (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.69-6.76 (m,
 10 2H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

実施例 58

5-メトキシ-2-(2-メトキシ-8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシク
 ロヘプテン-6-イル)フェニルアミン



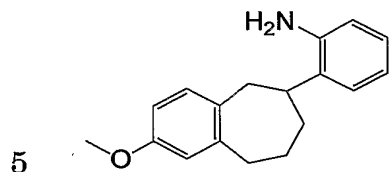
15

3-メトキシ-8-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-6,7-ジ
 ヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン 1.4 g から、上記実施例 57 の合成
 法に準じて合成し、標題化合物を 757 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.08-2.16 (m, 2H), 2.55 (t, 2H),
 20 2.85-2.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (brs, 2H), 6.30 (d,
 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.70-6.73 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.07
 (d, 1H).

実施例 59

2-(2-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロ
ヘプテン-6-イル) フェニルアミン

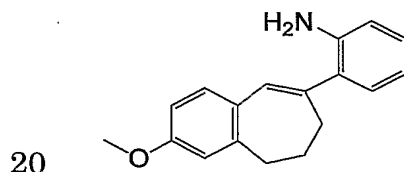


2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イ
ル トリフルオロメタンスルホネートと、トリブチル (2-ニトロフェニル)
すずから、上記製造例 77 の合成法に準じて合成した、3-メトキシ-8-
(2-ニトロフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン
10 850 mg から、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5
00 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.46-1.60 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H),
2.09-2.22 (m, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 3.12
(dd, 1H), 3.61 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H),
15 6.74 (d, 1H), 6.81 (dt, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H).

実施例 60

2-(2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-
イル) フェニルアミン



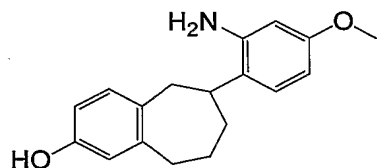
2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イ
ル トリフルオロメタンスルホネートと、トリブチル (2-ニトロフェニル)

すずから、上記製造例 77 の合成法に準じて合成した、3-メトキシ-8-(2-ニトロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン 830 mg から、上記実施例 57 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 42 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.10-2.16 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.82 (s, 5H), 6.47 (s, 1H), 6.70-6.79 (m, 4H), 7.06-7.11 (m, 3H).

実施例 61

- 10 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-オール



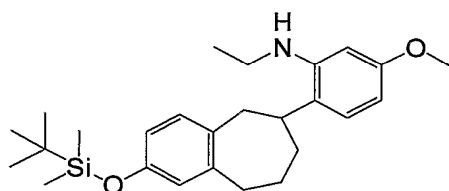
- 6-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンから、上記製造例 91 の合成法に準じて合成した、2-ベンジルオキシ-5,7,8,9-テトラヒドロベンゾシクロヘプテン-6-オン 7.2 g から、
 15 上記製造例 82 の合成法に準じて合成し、2-ベンジルオキシ-8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル トリフルオロメタンスルホネートを 6.7 g 得た。この化合物と、トリブチル(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)すずから、上記製造例 77 の合成法に準じて合成した、3-
 20 -ベンジルオキシ-8-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン 4.7 g から、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.38-1.48 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.78 (t, 1H),

3.03 (dd, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.72 (brs, 2H), 6.12 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H),
6.44 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

実施例 6 2

- 5 {2-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル]-5-メトキシフェニル} エチルアミン



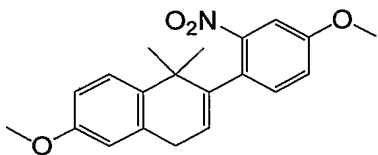
- 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-オールから、下記実施例 201 の合成法に準じて合成した、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル]-5-メトキシフェニルアミン 1. 3 g から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 g 得た。

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.88 (t, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.63 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (d, 1H).

20

製造例 9 3

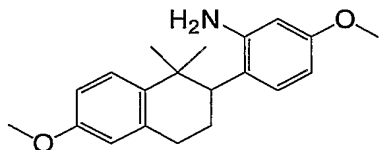
6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,1-ジメチル-1,4-ジヒドロナフタレン



- 窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム680mgをテトラヒドロフラン25mlに懸濁し、氷冷下で6-メトキシ-2-テトラロン700mgのテトラヒドロフラン(5ml)溶液を滴下し、室温で10分間攪拌した後、ヨウ化メチル2.5mlを滴下し、5時間加熱還流した。1N塩酸を加え攪拌し、酢酸エチル抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、6-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンを1.2g得た。この化合物696mgを用い、上記製造例82の合成法に準じて合成し、6-メトキシ-1,1-ジメチル-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホネートを930mg得た。この化合物926mgと、トリブチル(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)すず1.5gから、上記製造例77の合成法に準じて合成し、標題化合物を559mg得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.48 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.80 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (d, 1H).

実施例63

- 20 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,1-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン

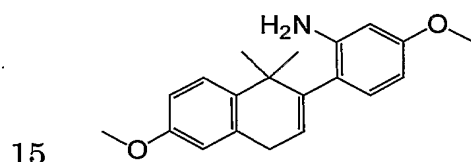


6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,1-ジメチル-1,4-ジヒドロナフタレン 433 mg をテトラヒドロフラン 6 ml およびメタノール 6 ml に溶解し、10%パラジウム-活性炭 200 mg を加え、水素4気圧雰囲気下、室温で3.5時間攪拌した。セライトろ過後、
 5 溶媒を減圧留去して得た固体をヘキサン-ジエチルエーテル系で洗浄し、標題化合物を 314 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.80-3.01 (m, 3H), 3.69 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.30 (d, 1H).

実施例 64

5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,1-ジメチル-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン

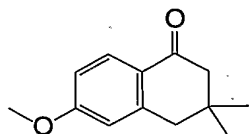


6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,1-ジメチル-1,4-ジヒドロナフタレン 2.6 g から、上記実施例 57 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.34 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.51 (dd, 2H), 3.68 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.82 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.36 (d, 1H).

製造例 94

6-メトキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン



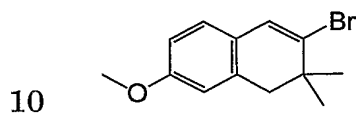
- 標題化合物は、*J. Org. Chem.*, 1971, 36, 3260を参考にして合成した。窒素雰囲気下、マグネシウム2.7gをジエチルエーテル5mlに懸濁し、氷冷下で塩化3-メトキシベンジル15mlのジエチルエーテル(90ml)溶液を滴下し、室温で20分間攪拌して得た、塩化3-メトキシベンジルマグネシウムのジエチルエーテル溶液を氷冷し、2-イソプロピリデンマロン酸ジエチル14.8gのジエチルエーテル(90ml)溶液を滴下後、ジエチルエーテル30mlを加え、室温で一晩時間攪拌した。氷冷下で5N塩酸を加えpH2にし、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、2-[2-(3-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル]マロン酸ジエチルを19.7g得た。この化合物全量をエタノール200mlに溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液40mlを加え、一晩時間加熱還流した。水を加え攪拌した後、エタノールを減圧留去し、ジエチルエーテルで洗浄後得た水溶液を、濃塩酸でpH1にした。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサン-ジエチルエーテル系で洗浄して得た、2-[2-(3-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル]マロン酸13.4gを、180℃で30分間加熱し、4-(3-メトキシフェニル)-3,3-ジメチル酪酸を11.2g得た。この化合物全量をトルエン70mlに溶解し、塩化チオニル15mlを加え、100℃で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留

去して得た、塩化 4- (3-メトキシフェニル)-3, 3-ジメチルブチリ
 ル 12. 5 g から、上記製造例 66 の合成法に準じて合成し、標題化合物を
 8. 0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.07 (s, 6H), 2.45 (s, 2H), 2.80 (s, 2H),
 5 3.86 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H).

製造例 95

3-ブロモ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-1, 2-ジヒドロナフタレ
 ン



J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 19
 95, 197 の合成法を参考にして、臭化銅 (I I) 26. 5 g を酢酸エ
 チル 120 ml およびクロロホルム 120 ml に懸濁し、6-メトキシ-3,
 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン 12 g の酢
 15 酸エチル (14 ml) 溶液を加え、80℃で1. 5時間攪拌した。ジエチル
 エーテルを加え攪拌した後、セライトろ過し、ジエチルエーテルで抽出後、
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、シリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去して得た、2-ブ
 ロモ-6-メトキシ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタ
 20 レン-1-オン 16. 9 g にエタノール 200 ml を加え攪拌し、水素化ほ
 う素ナトリウム 2. 3 g を加え、室温で一晩時間攪拌した。氷水を加え攪拌
 し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-ブロモ-6-メトキシ-3, 3-ジ
 メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オールを 15. 8
 25 g 得た。この化合物全量をトルエン 200 ml に懸濁し、p-トルエンスル

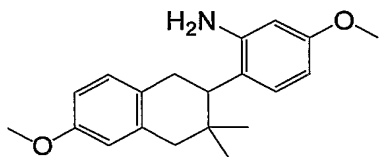
ホン酸一水和物 1. 1 g を加え、1 時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製し、標題化

5 合物を 12.8 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.13 (s, 6H), 2.82 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.64 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.90 (d, 1H).

実施例 6 5

10 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン



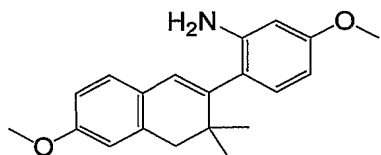
3-ブロモ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロナフタレンと、4-ブロモ-3-ニトロアニソールから、下記製造例 107 の合成
15 法に準じて合成した、7-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロナフタレン 1.9 g から、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.5 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 2.62 (d, 1H), 2.74 (d, 1H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 3.68 (brs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.26 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.00 (d, 2H).

実施例 6 6

5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ

ナフタレンー2-イル) フェニルアミン

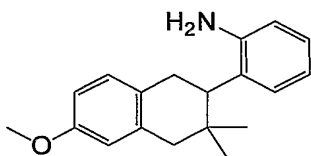


3-ブロモ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロナフタ
レンと、4-ブロモ-3-ニトロアニソールから、下記製造例107の合成
5 法に準じて合成した、7-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェ
ニル)-2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロナフタレン1.9gから、上
記実施例57の合成法に準じて合成し、標題化合物を1.3g得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.02 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.69 (d, 1H),
2.91 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.28 (s, 1H),
10 6.29-6.33 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.98 (d,
1H).

実施例67

2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナ
15 フタレンー2-イル) フェニルアミン



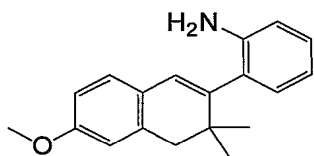
3-ブロモ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロナフタ
レンと、1-ブロモ-2-ニトロベンゼンから、下記製造例107の合成法
に準じて合成した、7-メトキシ-2,2-ジメチル-3-(2-ニトロフ
20 エニル)-1,2-ジヒドロナフタレン1.4gから、上記実施例30の合
成法に準じて合成し、標題化合物を948mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.96 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 2.64 (d, 1H),

2.76 (d, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 3.67 (brs, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.68-6.76 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H).

実施例 68

- 5 2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン

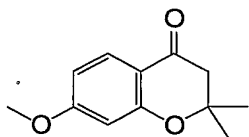


- 3-ブロモ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-1,2-ジヒドロナフタレンと、1-ブロモ-2-ニトロベンゼンから、下記製造例107の合成法
10 に準じて合成した、7-メトキシ-2,2-ジメチル-3-(2-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレン1.4gから、上記実施例57の合成法に準じて合成し、標題化合物を676mg得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.03 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.69 (d, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.78 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.68-6.75 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (ddd, 1H).
15

製造例 96

7-メトキシ-2,2-ジメチルクロマン-4-オン



- 20 標題化合物は、*Chem. Pharm. Bull.*, 1977, 25, 2788を参考にして合成した。3-メトキシフェノール8.5gおよび3,3-ジメチルアクリル酸7.5gにポリリン酸80mlを加え、1

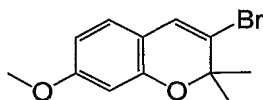
0 0℃で2時間攪拌した。反応液を氷水に注いで攪拌し、ジエチルエーテルで抽出後、2 N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去した。

5 残渣をヘキサンージエチルエーテル系で洗浄し、標題化合物を10.6 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.45 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.37 (d, 1H), 6.53 (dd, 2H), 7.79 (d, 1H).

製造例 9 7

10 3-ブロモ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメン

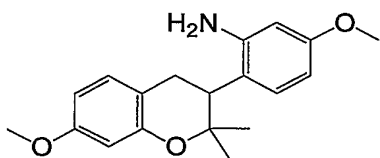


7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-4-オン14.5 gから、上記製造例 9 5の合成法に準じて合成し、標題化合物を7.0 g得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.54 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 6.37 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.83 (d, 1H).

実施例 6 9

5-メトキシ-2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル)フェニルアミン



20

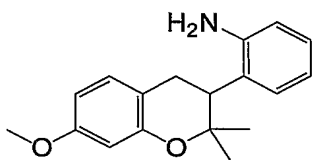
3-ブロモ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2H-クロメンと、4-ブロモ-3-ニトロアニソールから、下記製造例 1 0 7の合成法に準じて合成した、7-メトキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2,

2-ジメチルー2H-クロメン1. 2 g から、上記実施例30の合成法に準じて合成し、標題化合物を988 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.27 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.73 (brs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.26 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (d, 1H).

実施例70

2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル) フェニルアミン

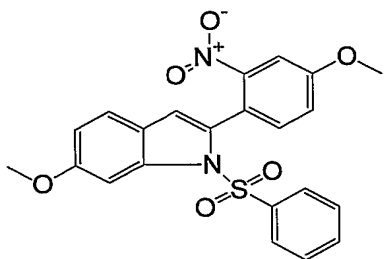


3-ブロモ-7-メトキシ-2, 2-ジメチルー2H-クロメンと、1-ブロモ-2-ニトロベンゼンから、下記製造例107の合成法に準じて合成した、7-メトキシ-2, 2-ジメチルー3-(2-ニトロフェニル)-2H-クロメン790 mg から、上記実施例30の合成法に準じて合成し、標題化合物を580 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.29 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.42 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (ddd, 1H), 7.15 (dd, 1H).

製造例98

1-ベンゼンスルホニルー6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1H-インドール



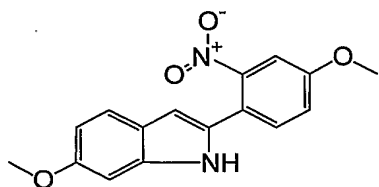
5 標題化合物は、*Tetrahedron*, 1994, 50 (6), 1899を参考にして合成した。1-ベンゼンスルホニル-6-メトキシ-2-トリブチルスタニル-1H-インドール12.1g、4-ブロモ-3-ニトロアニソール4.6g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)1.1g、ヨウ化銅(I)760mgおよびトルエン90mlの混合物を100℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、NHシリカゲルを20g加えて減圧下濃縮して得た残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を4.9g

10 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.30-7.51 (m, 6H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

15 製造例99

6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1H-インドール



1-ベンゼンスルホニル-6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1H-インドール2.0g、フッ化テトラブチルアンモニウム

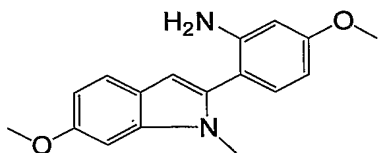
20

- ム (1.0 M テトラヒドロフラン溶液) 11.4 ml および テトラヒドロフラン 40 ml の混合物を 80℃ で 5 時間 攪拌 した。反応液を 水 で 希釈 し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を 1.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.46 (brs, 1H).

10 実施例 71

5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) フェニルアミン



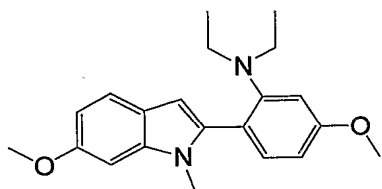
- 6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1H-インドール 1.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム 160 mg を加えた。室温で 20 分間攪拌後、氷冷下でヨウ化メチル 570 mg を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 水 で 希釈 し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-インドール 全量 から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 720 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H),

6.34 (s, 1H), 6.38-6.42 (m, 2H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.49 (d, 1H).

実施例 7 2

- 5 ジエチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) フェニル] アミン

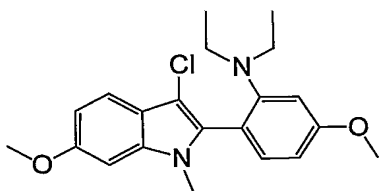


- 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) フェニルアミン 200 mg から、下記実施例 7 8 6 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 110 mg 得た。
- 10

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.88 (t, 6H), 2.93 (q, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

15 実施例 7 3

[2-(3-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) -5-メトキシフェニル] ジエチルアミン



- ジエチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル) フェニル] アミン 110 mg をテトラヒドロフラン 5 m
- 20

1 に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 50 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）

5 で精製し、標題化合物を 96 mg 得た。

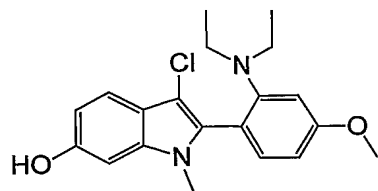
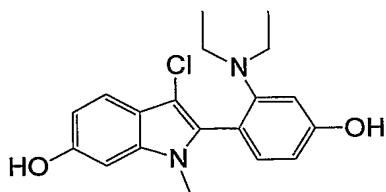
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.86 (t, 6H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.59 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.50 (d, 1H).

10 実施例 74

3-クロロ-2-(2-ジエチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-オールおよび

3-クロロ-2-(2-ジエチルアミノ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-オール

15



[2-(3-クロロ-6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-5-メトキシフェニル] ジエチルアミン 96 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、3-クロロ-2-(2-ジエチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-オール

20

3.7 mg および 3-クロロ-2-(2-ジエチルアミノ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-オール 3.5 mg を得た。

3-クロロ-2-(2-ジエチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-オール：

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.77 (t, 6H), 2.71-2.86 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 6.43 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 9.21 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H).

ESI-Mass; 345 $[\text{M}^+\text{+H}]$

- 10 3-クロロ-2-(2-ジエチルアミノ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-オール：

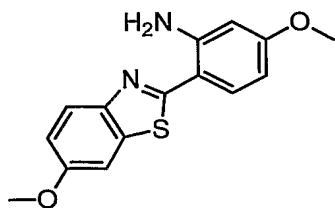
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.77 (t, 6H), 2.74-2.90 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.59-6.67 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 9.24 (brs, 1H).

ESI-Mass; 359 $[\text{M}^+\text{+H}]$

15

実施例 75

5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)フェニルアミン



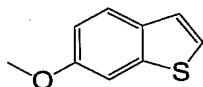
- 20 2-クロロ-6-メトキシベンゾチアゾールと、トリブチル(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)すずから、上記製造例 77 の合成法に準じて合成した、6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ベンゾチアゾール 6.95 mg を、エタノール 10 ml および濃塩酸 2 ml に懸濁し、

塩化すず (I I) 二水和物 1.3 g を加え、室温で 7 時間攪拌した。氷冷下濃アンモニア水で中和した後、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して得た固体をヘキサノージエチルエーテル系で洗浄し、標題化合物を 475 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.26 (s, 1H) 6.34 (dd, 1H), 6.40 (brs, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

製造例 100

- 10 6-メトキシベンゾ [b] チオフェン



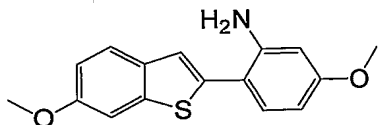
- 標題化合物は、*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2548 を参考にして合成した。3-メトキシベンゼンチオール 26.9 g をアセトン 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 27 g を加えた後、2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエタン 29 ml を滴下し、室温で一晩時間攪拌した。反応液にアセトンを加えてろ過し、溶媒を減圧留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノー酢酸エチル系) で精製し、1-(2, 2-ジエトキシエチルスルファニル) -3-メトキシベンゼンを 39.1 g 得た。窒素雰囲気下、ジクロロメタン 2 l に、三フッ化ほう素-ジエチルエーテル錯体 12.7 ml を加えた後、1-(2, 2-ジエトキシエチルスルファニル) -3-メトキシベンゼン 25.6 g のジクロロメタン (200 ml) 溶液を 1.5 時間で滴下し、室温で 40 分間攪拌した後、飽和炭酸ナトリウム水溶液 1 l を加え、室温で 1 時間攪拌した。ジクロロメタンで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノー酢酸エチル系) で精製し、標題化
- 15
- 20
- 25

合物を 10.8 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.88 (s, 3H), 7.00 (dd, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.69 (d, 1H).

5 実施例 76

5-メトキシ-2-(6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) フェニルアミン

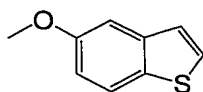


- 6-メトキシベンゾ [b] チオフェンから、上記製造例 78 の合成法に準じて合成した、(6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル) ボロン酸 3.2 g と、4-ブロモ-3-ニトロアニソール 3.4 g から、上記製造例 79 の合成法に準じて合成し、6-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル) ベンゾ [b] チオフェンを 1.7 g 得た。この化合物 1.9 g から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90-4.10 (brs, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

20 製造例 101

5-メトキシベンゾ [b] チオフェン



4-ブロモベンゼンチオール 24.7 g をアセトン 100 ml に溶解し、炭酸カリウム 18.5 g を加えた後、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタ

ン 19. 5 ml を滴下し、室温で一晩時間攪拌した後、アセトンを加えてろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製して得た、1-ブロモ-4-（2, 2-ジエトキシエチルスルファニル）ベンゼン 32. 5 g をクロロベンゼン 350 ml に溶解し、ポリリン酸 60 ml を加えた後、140℃で2時間攪拌した。

5 反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、アンモニア水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製し、5-ブロモベンゾ [b] チオフェンを 13. 7 g 得た。 *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1007 の合成法を参考にして、5-ブロモベンゾ [b] チオフェン 13. 7 g に、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液）200 ml を加え、臭化銅（I）13. 5 g、酢酸エチル 40 ml を順次加えた後、80℃で4. 5時間攪拌した。酢酸エチル、水を順次加えて攪拌後セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順

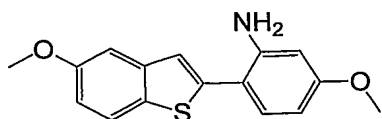
15 次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 9. 2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 7.00 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.73 (d, 1H).

20

実施例 77

5-メトキシ-2-（5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イル）フェニルアミン



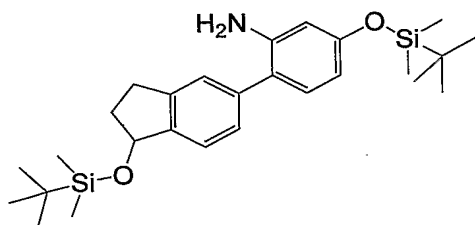
25 5-メトキシベンゾ [b] チオフェンから、上記製造例 78 の合成法に準

じて合成した、(5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-2-イル) ボロン酸
6. 2 g と、4-ブロモ-3-ニトロアニソール 5. 5 g から、上記製造例
79の合成法に準じて合成し、5-メトキシ-2-(4-メトキシ-2-ニ
トロフェニル) ベンゾ[b]チオフェンを 2. 7 g 得た。この化合物全量を

- 5 用い、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2. 3 g 得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.14 (brs,
2H), 6.33 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25-7.28
(m, 2H), 7.68 (d, 1H).

10 製造例 102

5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[1-(tert-
ブチルジメチルシリルオキシ) インダン-5-イル] フェニルアミン



- 4-ブロモ-3-ニトロアニソールから、下記実施例 364 の合成法に準
15 じて合成した、4-ブロモ-3-ニトロフェノール 2. 0 g から、下記実施
例 201 の合成法に準じて合成し、(4-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) t
ert-ブチルジメチルシランを 2. 1 g 得た。5-ブロモ-1-インダノ
ン 1. 3 g をメタノール 25 ml に溶解し、氷冷下で水素化ほう素ナトリウ
ム 350 mg を加え、そのまま 40 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水
20 溶液を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、5-ブロモインダン-1
-オールを 1. 4 g 得た。窒素雰囲気下、5-ブロモインダン-1-オール
から下記実施例 201 の合成法に準じて合成した、(5-ブロモインダン-1

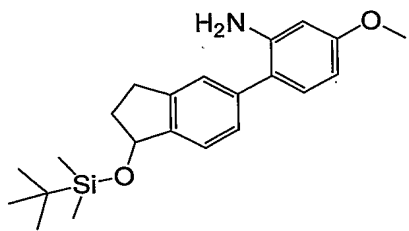
ーイルオキシ) *tert*-ブチルジメチルシラン 1.9 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、 -78°C に冷却した後に、ブチルリチウム (2.46 M ヘキサン溶液) 2.5 ml を 20 分間で滴下し、そのまま 40 分間撹拌した。ほう酸トリメチル 0.75 ml を加え、 -78°C から室温まで昇温しながら 2 時間撹拌した後、水 0.5 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。10% クエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣に、ジエチルエーテル 25 ml を加え、1, 3-プロパンジオール 0.43 ml を滴下し、室温で 25 分間撹拌した。無水硫酸マグネシウムを加え、室温で 40 分間撹拌後、シリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去し、2-[1-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) インダン-5-イル] - [1, 3, 2] ジオキサボリナンを 1.8 g 得た。窒素雰囲気下、(4-ブロモ-3-ニトロフェノキシ) *tert*-ブチルジメチルシラン 1.2 g および 2-[1-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) インダン-5-イル] - [1, 3, 2] ジオキサボリナン 1.8 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸セシウム 2.4 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 210 mg を順次加え、 80°C で一晩時間撹拌した。酢酸エチルを加え撹拌後、セライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、4-[1-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) インダン-5-イル] - 3-ニトロフェノールを 1.4 g 得た。この化合物を用い、下記実施例 201 の合成法に準じて合成し、1-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) - 5-[4-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) - 2-ニトロフェニル] インダンを 1.6 g 得た後、上記実施例 57 の合成法に準じて、標題化合物を 1.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.19 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.24 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.72 (brs, 2H), 5.32 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H).

5

実施例 78

2-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)インダン-5-イル]-5-メトキシフェニルアミン



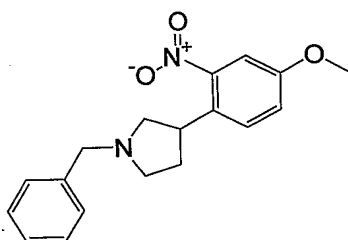
- 10 5-ブロモ-1-インダノンと、トリブチル(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)すずから、上記製造例77の合成法に準じて合成した、5-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)インダン-1-オン1.3gをメタノール40mlに懸濁し、氷冷下で水素化ほう素ナトリウム350mgを加え、そのまま2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え攪拌し、
- 15 酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して得た、5-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)インダン-1-オール1.1gから、下記実施例201の合成法に準じて合成し、tert-ブチル[5-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)インダン-1-イルオキシ]ジメチルシランを910mg得た。
- 20 この化合物全量を用い、上記実施例57の合成法に準じて合成し、標題化合物を729mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.18 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.97 (s, 9H),

1.91-2.05 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 2.80 (dt, 1H), 3.01 (ddd, 1H), 3.77 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.30 (t, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.36 (d, 1H).

5 製造例 103

1-ベンジル-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ピロリジン



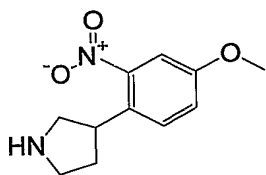
標題化合物は、*Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33, 2762を参考にして合成した。窒素雰囲気下、4-ブロモ-3-ニトロアニソール1.7g、トリブチル(ビニル)スズ2.5gおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)270mgをトルエン30mlに懸濁し、120℃で4時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製して得た、4-メトキシ-2-ニトロ-1-ビニルベンゼン1.3gをジクロロメタン15mlに溶解し、トリフルオロ酢酸0.2mlを加え、N-ベンジル-N-(メトキシメチル)-N-トリメチルシリルメチルアミン2.1gのジクロロメタン(2.5ml)溶液を滴下し、室温で1週間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール系)で精製し、標題化合物を650mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.81 (ddd, 1H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.90 (ddd, 1H), 3.66 (dd, 2H),

3.66–3.72 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.21–7.36 (m, 5H), 7.63 (d, 1H).

製造例 104

5 3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ピロリジン

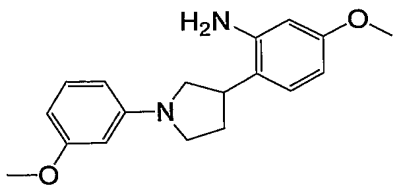


- J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2081の合成法を参考にし、1-ベンジル-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ピロリジン647mgを1,2-ジクロロエタン15mlに溶解し、氷冷下でクロロギ酸1-クロロエチル0.33mlを加え、80℃で2時間攪拌後、100℃で2.5時間攪拌した。メタノール5mlを加え、80℃で3時間攪拌した後、氷冷下でトリエチルアミン1ml、二炭酸ジ-tert-ブチル0.7mlを順次加え、室温で40分間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン-酢酸エチル系）で精製して得た、3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル436mgをトリフルオロ酢酸2mlに溶解し、室温で1時間攪拌し、濃アンモニア水で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物を207mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.80–1.87 (m, 1H), 2.22–2.32 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 3.06–3.20 (m, 2H), 3.40 (dd, 1H), 3.56 (ddd, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.39 (d, 1H).

実施例 79

5-メトキシ-2-[1-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]フェニルアミン

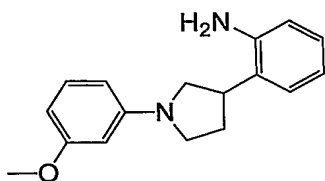


3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)ピロリジンと、3-ブロモアニソールから、下記実施例116の合成法に準じて合成した、3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)ピロリジン156mgから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、標題化合物を145mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.09-2.18 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 3.33-3.43 (m, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.15 (t, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.26-6.32 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.14 (t, 1H).

実施例 80

2-[1-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]フェニルアミン



1-ブロモ-2-ニトロベンゼンから、上記製造例103の合成法に準じて合成した、1-ベンジル-3-(2-ニトロフェニル)ピロリジン1.0gから、上記製造例104の合成法に準じて合成し、3-(2-ニトロフェ

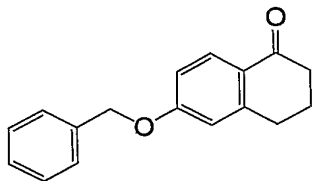
ニル) ピロリジンを 184mg 得た。3-(2-ニトロフェニル) ピロリジンと、3-ブロモアニソールから、下記実施例 116 の合成法に準じて合成した、1-(3-メトキシフェニル)-3-(2-ニトロフェニル) ピロリジン 141mg から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物
5 を 126mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.12-2.21 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 3.35-3.53 (m, 4H), 3.68 (dd, 1H), 3.75 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.16 (t, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.74 (dt, 1H), 7.05 (dt, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.15 (t, 1H).

10

製造例 105

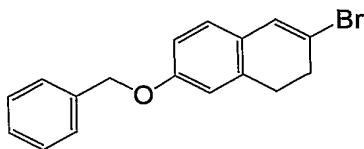
6-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン



6-メトキシ-1-テトラロン 99g を 48% 臭化水素酸 800ml に懸濁し、120℃で一晩時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた固体を水、
15 ヘキサンジエチルエーテル系で順次洗浄して得た、6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン 76g を N, N-ジメチルホルムアミド 400ml に溶解し、炭酸カリウム 76g、臭化ベンジル 59ml を順次加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、生じた固体を水、
20 ヘキサンジエチルエーテル系で順次洗浄して、標題化合物を 110g 得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.12 (pent, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.32-7.45 (m, 5H), 8.01 (d, 1H).

製造例 106

7-ベンジルオキシ-3-ブロモ-1, 2-ジヒドロナフタレン

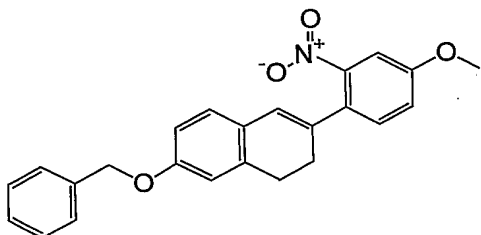


- 標題化合物は、*J. Org. Chem.*, 1984, 49 (22), 4
 226 を参考にして合成した。6-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2
 H-ナフタレン-1-オン 200 g をジエチルエーテル 2 l に懸濁し、氷冷
 下で臭素 60 ml を滴下し、室温で一晩時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、
 ジエチルエーテルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩
 水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、NHシリカゲルろ過し、
 10 溶媒を減圧留去して得た、6-ベンジルオキシ-2-ブロモ-3, 4-ジヒ
 ドロ-2H-ナフタレン-1-オン 250 g にエタノール 2.5 l を加え攪
 拌し、氷冷下で水素化ほう素ナトリウム 25 g を加え、室温で一晩時間攪拌
 した。反応液を氷水に注ぎ、生じた固体を水で洗浄し、6-ベンジルオキシ
 -2-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オールを 2
 15 90 g 得た。この化合物 260 g をトルエン 800 ml に懸濁し、p-トル
 エンスルホン酸一水和物 6.0 g を加え、2 時間加熱還流した。反応液を氷
 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、NHシリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣を
 NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精
 20 製し、標題化合物を 34 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.73 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 5.04 (s, 2H),
 6.72-6.76 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H).

製造例 107

7-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレン

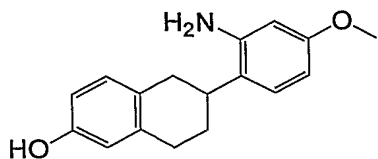


- 5 標題化合物は、*Tetrahedron Lett.*, 1993, 34 (21), 3421を参考にして合成した。窒素雰囲気下、7-ベンジルオキシ-3-ブromo-1,2-ジヒドロナフタレン38g、4-ブromo-3-ニトロアニソール59g、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)4.5gおよび銅32gをジメチルスルホキシド400mlに懸濁し、120℃で1時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を加えセライトろ過し、酢酸エチルで抽出後、アンモニア水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を19g得た。

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.45 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.30-7.46 (m, 7H).

実施例81

- 20 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

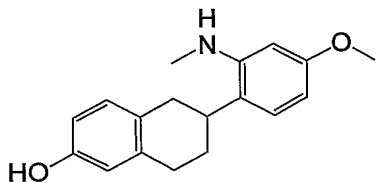


7-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレン 19 g から、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 8.0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.68 (ddd, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.65-2.90 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.09 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.45-6.52 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).

実施例 82

10 6-(4-メトキシ-2-メチルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



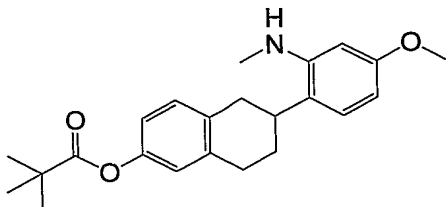
6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 800 mg およびギ酸 8 ml の混合物を一昼夜加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 730 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.85-1.99 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.65-3.00 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.70 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.58-6.63 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

実施例 83

ピバリン酸 6-(4-メトキシ-2-メチルアミノフェニル)-5,6,

7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



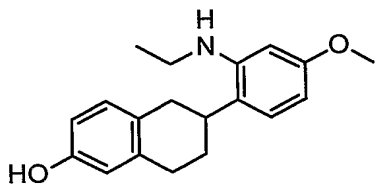
6-(4-メトキシ-2-メチルアミノフェニル)-5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロナフタレン-2-オール 730 mg から、下記実施例 85 の合成
5 法に準じて合成し、標題化合物を 810 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.36 (s, 9H), 1.89-2.00 (m, 1H),
2.04-2.14 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 3H),
3.81 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 7.02 (d,
1H), 7.07 (d, 1H).

10

実施例 84

6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テト
ラヒドロナフタレン-2-オール



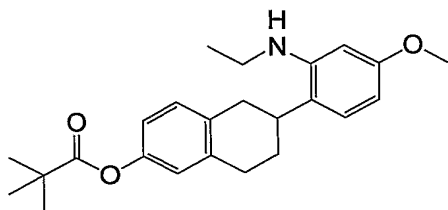
15 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒ
ドロナフタレン-2-オール 1.5 g から、上記実施例 36 の合成法に準じ
て合成し、標題化合物を 1.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.27 (t, 3H), 1.88-1.98 (m, 1H),
2.04-2.11 (m, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 3H),
20 3.17 (q, 2H), 3.61 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 6.24 (d, 1H),
6.27 (dd, 1H), 6.60-6.64 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

ESI-Mass; 298 $[M^+ + H]$

実施例 8 5

5 ピバリン酸 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル



10 窒素雰囲気下、6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール 500 mg をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム 75 mg を加え、室温で30分間撹拌した後、氷冷下で2, 2 - ジメチルー1 - (2 - チオキノチアゾリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オン 380 mg を加え、そのまま25分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え撹拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 640 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 3H), 3.17 (q, 2H), 3.60 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.24 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (d, 1H).

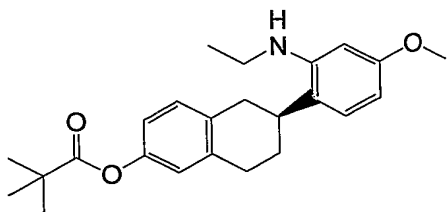
20

実施例 8 6

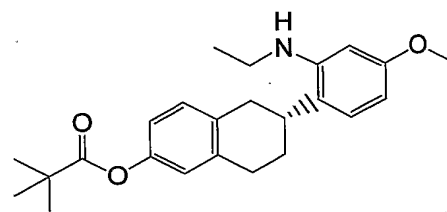
ピバリン酸 (S) - および (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エス

テル

(S)



(R)



5

下記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短いピバリン酸 (S) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルおよび保持時間の長いピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを得た。

10

ピバリン酸 (S) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル：

保持時間：11.8分

ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) -

15

5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル：

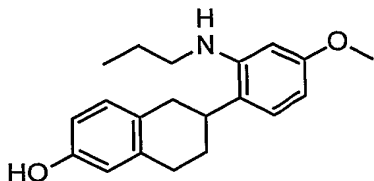
保持時間：13.9分

実施例 87

6 - (4-メトキシ-2-プロピルアミノフェニル) - 5, 6, 7, 8-テ

20

トラヒドロナフタレン-2-オール

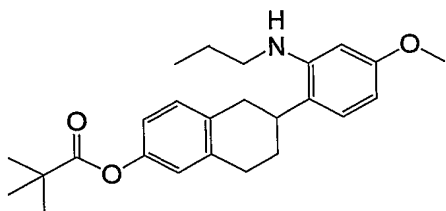


6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 500 mg および無水プロピオン酸 1 ml から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 270 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00 (t, 3H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.67-3.15 (m, 7H), 3.71 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 6.22-6.29 (m, 2H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.92-7.40 (m, 2H).

10 実施例 88

ピバリン酸 6-(4-メトキシ-2-プロピルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

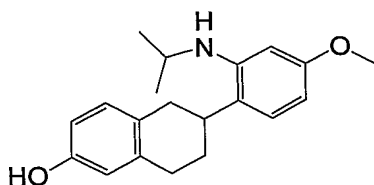


- 15 6-(4-メトキシ-2-プロピルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 110 mg から、上記実施例 85 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 120 mg 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.01 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.74-3.14 (m, 7H), 3.70 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.24-6.30 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.08 (d, 1H).
- 20

実施例 89

6-(2-イソプロピルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

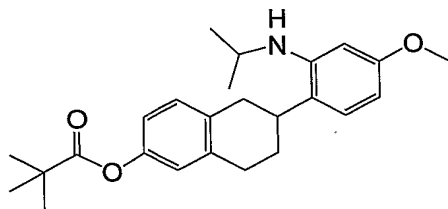


- 5 6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 1.4 g とアセトン 1.5 ml から、上記実施例 38 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.18-1.25 (m, 6H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 3H), 3.53 (brs, 1H),
 10 3.59-3.68 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.61 (brs, 1H), 6.22-6.27 (m, 2H), 6.58-6.65 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

実施例 90

- ピバリン酸 6-(2-イソプロピルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



- 6-(2-イソプロピルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 1.2 g から、上記実施例 85 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.4 g 得た。

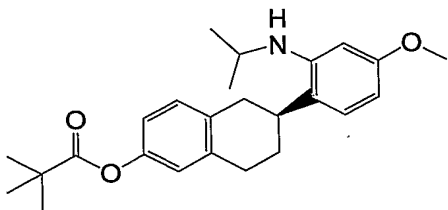
20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.20-1.25 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.90-3.04 (m,

3H), 3.52 (brs, 1H), 3.59–3.69 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.23–6.28 (m, 2H), 6.78–6.83 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.07 (d, 1H).

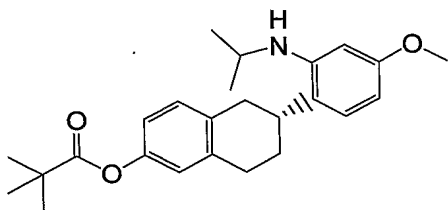
実施例 9 1

- 5 ピバリン酸 (S) – および (R) – 6 – (2 – イソプロピルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル

(S)



- 10 (R)



- 下記実施例 1 8 8 に準じて光学分割し、保持時間の短いピバリン酸 (S) – 6 – (2 – イソプロピルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステルおよび保持時間の長いピ
- 15 バリン酸 (R) – 6 – (2 – イソプロピルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステルを得た。
- ピバリン酸 (S) – 6 – (2 – イソプロピルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル：
- 保持時間：9. 9 分

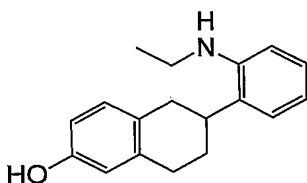
- 20 ピバリン酸 (R) – 6 – (2 – イソプロピルアミノ – 4 – メトキシフェニル)

ル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル:

保持時間: 11.5分

実施例 9 2

- 5 6-(2-エチルアミノフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

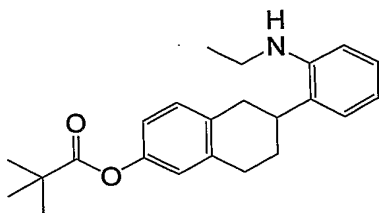


- 2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 3.7 g、無水酢酸 19 ml およびピリジン 19 ml の
 10 混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、酢酸エチル 20 ml
 1 およびクロロホルム 5 ml を加え、析出した結晶をろ取り乾燥して得た、
 N-[2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド全量から、下記実施例 364 の合成法に準
 じて合成した、N-[2-(6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド
 15 ロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド全量を用い、下記実施例
 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.3 g 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 1.90-2.04 (m, 1H),
 2.06-2.14 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 3H), 2.96-3.04 (m,
 1H), 3.19 (q, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 6.96
 20 (d, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H).

実施例 9 3

ピバリン酸 6-(2-エチルアミノフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロナフタレン-2-イル エステル

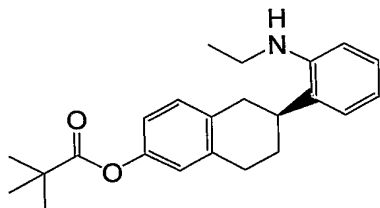


6-(2-エチルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 2.3 g から、上記実施例 85 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2.5 g 得た。

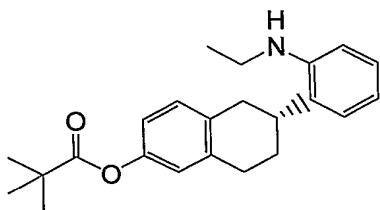
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 3H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H).

10 実施例 94

ピバリン酸 (S) - および (R) - 6-(2-エチルアミノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル (S)



15 (R)



下記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短いピバリン酸 (S)

－6－（2－エチルアミノフェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステルおよび保持時間の長いピバリン酸（R）－6－（2－エチルアミノフェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステルを得た。

- 5 ピバリン酸（S）－6－（2－エチルアミノフェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル：

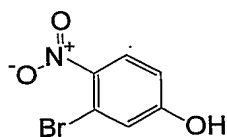
保持時間：9.6分

ピバリン酸（R）－6－（2－エチルアミノフェニル）－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル エステル：

- 10 保持時間：11.5分

製造例108

3－ブロモ－4－ニトロフェノール

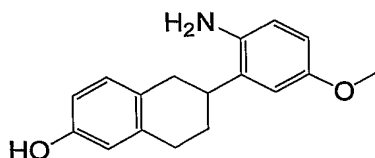


- 15 3－ブロモフェノール10gをクロロホルム50mlおよび酢酸50mlに溶解し、氷冷下で70%硝酸60mlを滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン酢酸エチル系）で精製し、標題化合物4.1gおよび5－ブロモ－2－ニトロフェノール1.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 6.91 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 11.19 (s, 1H).

実施例 9 5

6-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

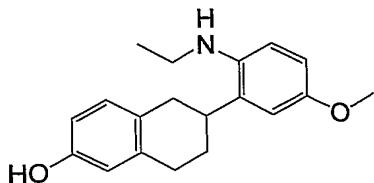


- 5 3-ブロモ-4-ニトロフェノール 4.1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、炭酸セシウム 9.2 g、ヨウ化メチル 1.5 ml を順次加え、室温で一晩時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、2-ブロモ-4-メトキシ-1-ニトロベンゼンを 4.1 g 得た。7-ベンジルオキシ-3-ブロモ-1, 2-ジヒドロナフタレンと、2-ブロモ-4-メトキシ-1-ニトロベンゼンから、上記製造例 107 の合成法に準じて合成した、7-ベンジルオキシ-3-(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-1, 2-ジヒドロナフタレン 3.4 g から、上記実施例 30 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.74 (ddd, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.78-2.98 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.44 (brs, 2H), 6.48-6.59 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).

20 実施例 9 6

6-(2-エチルアミノ-5-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

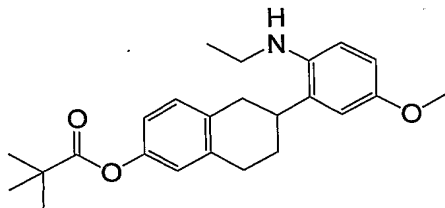


6-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 540 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 463 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.14 (t, 3H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.52 (dd, 1H), 2.68-2.89 (m, 3H), 2.95-3.07 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.48 (brs, 1H), 6.46-6.50 (m, 3H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).

実施例 97

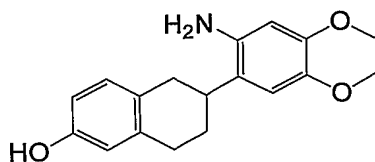
- 10 ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-5-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



- 15 6-(2-エチルアミノ-5-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 400 mg から、上記実施例 85 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 380 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.27 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.89-2.99 (m, 3H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.14 (dq, 2H), 3.25 (brs, 1H), 3.75 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.75-6.82 (m, 3H), 7.07 (d, 1H).

6-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



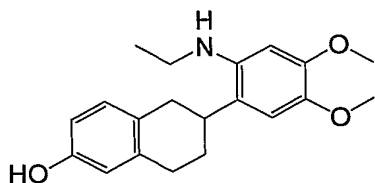
- 1-ブロモ-3,4-ジメトキシベンゼンから、上記製造例108の合成
 5 法に準じて合成した、1-ブロモ-4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゼン
 7.5 g と、7-ベンジルオキシ-3-ブロモ-1,2-ジヒドロナフタ
 レン4.5 g から、上記製造例107の合成法に準じて合成し、7-ベンジ
 ルオキシ-3-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-1,2-ジ
 ヒドロナフタレンを1.3 g 得た。この化合物全量を用い、上記実施例30
 10 の合成法に準じて合成し、標題化合物を822 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.72 (ddd, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.64-2.92 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.49 (brs, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

15

実施例99

6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



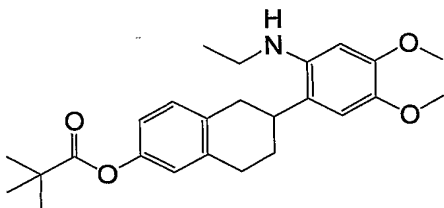
- 20 6-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テ
 トラヒドロナフタレン-2-オール445 mg から、上記実施例36の合成
 法に準じて合成し、標題化合物を352 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.15 (t, 3H), 1.77 (ddd, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.67-2.90 (m, 3H), 2.93-3.08 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.57 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

5

実施例 100

ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



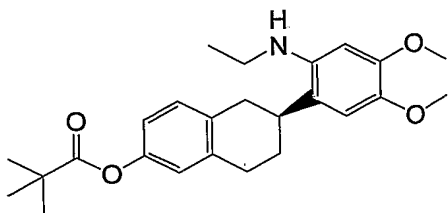
10 6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 278 mg から、上記実施例 85 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 307 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.86-3.06 (m, 4H), 3.18 (dq, 2H), 3.30 (brs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.73 (s, 15 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.08 (d, 1H).

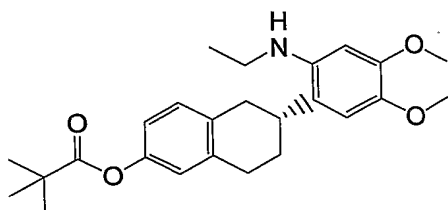
実施例 101

20 ピバリン酸 (S)-および (R)-6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

(S)



(R)



下記実施例 188 に準じて光学分割し、保持時間の短いピバリン酸 (S)

- 5 - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルおよび保持時間の長いピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを得た。
- 10 ピバリン酸 (S) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル：

保持時間：10.6分

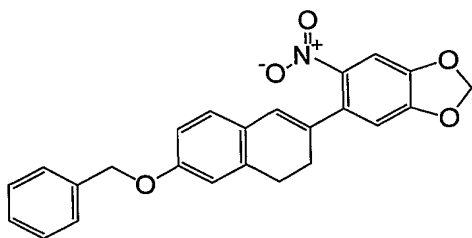
ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル：

保持時間：14.9分

15

製造例 109

5 - (6-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) - 6-ニトロベンゾ [1, 3] ジオキソール



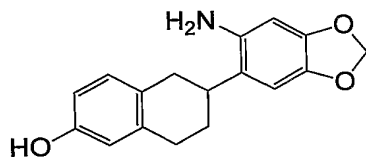
- 4-ブロモ-1, 2-(メチレンジオキシ)ベンゼンから、上記製造例108の合成法に準じて合成した、5-ブロモ-6-ニトロベンゾ[1, 3]ジオキサール9. 4 g と、7-ベンジルオキシ-3-ブロモ-1, 2-ジヒドロナフタレン6. 0 g から、上記製造例107の合成法に準じて合成し、標題化合物を834 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.45 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H), 7.49 (s, 1H).

10

実施例102

6-(6-アミノベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

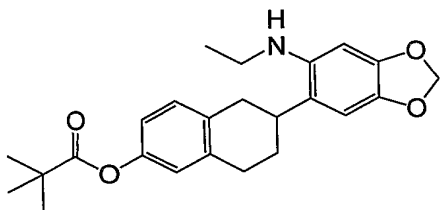


- 15 5-(6-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-6-ニトロベンゾ[1, 3]ジオキサール832 mg を酢酸10 ml に溶解し、20%水酸化パラジウム-活性炭200 mg を加え、水素4気圧雰囲気下、室温で13時間攪拌した。セライトろ過後、濃アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム
- 20 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標題化合物を240 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.71 (ddd, 1H), 1.79–1.87 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.66–2.93 (m, 4H), 4.59 (brs, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.47–6.50 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

5 実施例 103

ピバリン酸 6-(6-エチルアミノベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル

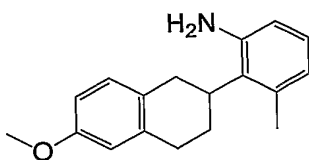


6-(6-アミノベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オールから、上記実施例36の合成法に準じて合成した、6-(6-エチルアミノベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール222mgから、上記実施例85の合成法に準じて合成し、標題化合物を252mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.26 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.86–1.96 (m, 1H), 2.02–2.09 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.83–2.91 (m, 1H), 2.92–3.04 (m, 3H), 3.12 (dq, 2H), 3.31 (brs, 1H), 5.84 (dd, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.07 (d, 1H).

20 実施例 104

2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-メチルフェニルアミン

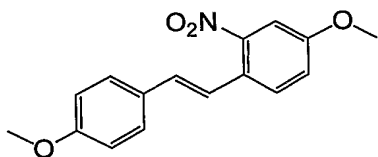


6-メトキシ-1-テトラロンから、上記製造例106の合成法に準じて合成した、3-ブロモ-7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン2.7gと、2-ブロモ-3-ニトロトルエン4.8gから、上記製造例107の
 5 合成法に準じて合成し、7-メトキシ-3-(2-メチル-6-ニトロフェニル)-1,2-ジヒドロナフタレンを925mg得た。この化合物920mgを用い、上記実施例30の合成法に準じて合成し、標題化合物を740mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.00-2.07 (m, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H),
 10 2.34 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 3H), 3.20-3.56 (m, 2H), 3.64 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.55 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.04 (d, 1H).

製造例110

15 4-メトキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-2-ニトロベンゼン
 ベンゼン



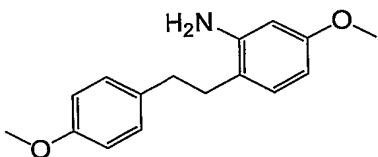
1-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼン2.3gをアセトニトリル20mlに溶解し、4-メトキシスチレン1.5g、N,N-ジイソプロ
 20 ピルエチルアミン3.9g、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル145mg、酢酸パラジウム(II)112mgを順次加え、80℃で15時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 1.4 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.88-6.93 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.66 (d, 1H).

実施例 105

5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニルアミン

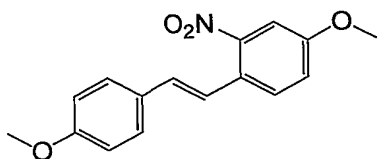


4-メトキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-2-ニトロベンゼン 1.4 g から、上記実施例 22 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.0 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.54-2.60 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.01-6.06 (m, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H).

製造例 111

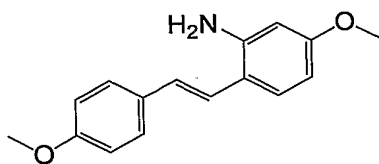
4-メトキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-2-ニトロベンゼン



- J. Org. Chem.*, 1997, 62, 199の合成法を参考にして、酢酸リチウム280mgを水3mlに溶解し、アセトニトリル90mlを加え室温で攪拌した後、4-メトキシけい皮酸7.5g、N-ヨードこはく酸イミド10gを順次加え、室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、1-(2-ヨードビニル)-4-メトキシベンゼンを8.0g得た。*J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 2748の合成法を参考にして、窒素雰囲気下、1-(2-ヨードビニル)-4-メトキシベンゼン7.1gおよびトリブチル（4-メトキシ-2-ニトロフェニル）すず10gを1-メチル-2-ピロリドン100mlに溶解し、氷冷下でチオフェン-2-カルボン酸銅（I）6.6gを加え、室温で25分間攪拌した。テトラヒドロフランを加え攪拌後アルミナろ過し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を4.7g得た。
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.91 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.67 (d, 1H).

実施例106

5-メトキシ-2-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]フェニルアミン

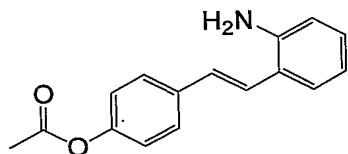


4-メトキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)ビニル]-2-ニトロベンゼン 1.5 g から、上記実施例 57 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.2 g 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 5H), 6.26 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.42 (d, 2H).

実施例 107

- 10 酢酸 4-[2-(2-アミノフェニル)ビニル]フェニル エステル



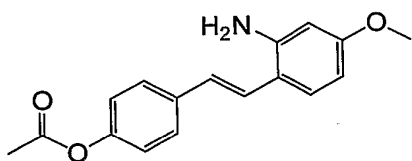
- 15 窒素雰囲気下、1-ブロモ-2-ニトロベンゼン 2.0 g、酢酸パラジウム (II) 112 mg および 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル 150 mg をアセトニトリル 20 ml に溶解し、4-アセトキシスチレン 1.7 ml、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 5 ml を順次加え、80℃で3時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、
- 20 酢酸 4-[2-(2-ニトロフェニル)ビニル]フェニル エステル 840 mg から、上記実施例 57 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 330 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 3.83 (brs, 2H), 6.73 (dd,

1H), 6.81 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.39 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H).

実施例 108

- 5 酢酸 4- [2- (2-アミノ-4-メトキシフェニル) ビニル] フェニル
エステル

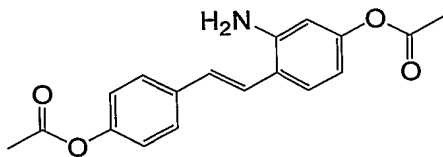


- 4-ブロモ-3-ニトロアニソール 2.3 g と、4-アセトキシスチレン
1.7 ml から、上記実施例 107 の合成法に準じて合成し、標題化合物を
10 1.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.31 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (brs, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.48 (d, 2H).

15 実施例 109

酢酸 4- [2- (4-アセトキシ-2-アミノフェニル) ビニル] フェニル
ル エステル



- 4-ブロモ-3-ニトロアニソールから、下記実施例 364 の合成法に準
20 じて合成した、4-ブロモ-3-ニトロフェノール 2.0 g に、ピリジン 20 ml および無水酢酸 20 ml を加え、室温で一晩時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、

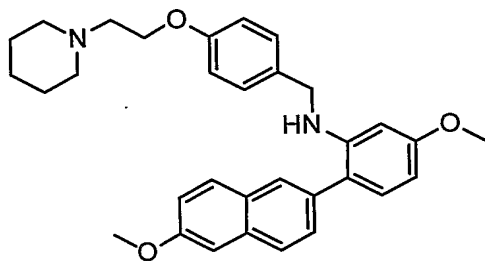
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル系）で精製して得た、酢酸4－ブロモ－3－ニトロフェニル エステル 1.8 g と、4－アセトキシスチレン 1.2 ml から、上記実施例 107 の合成法に準じて合成し、標題化

5 合物を 302 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.46 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.49 (d, 2H).

10 実施例 110

[5－メトキシ－2－（6－メトキシナフタレン－2－イル）フェニル] [4－（2－ピペリジン－1－イルエトキシ）ベンジル] アミン



5－メトキシ－2－（6－メトキシナフタレン－2－イル）フェニルアミン 275 mg をテトラヒドロフラン 8 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.3 ml、N,N－ジイソプロピルエチルアミン 1 ml、塩化 4－（2－ピペリジン－1－イルエトキシ）ベンゾイル塩酸塩 1.1 g を順次加え、60℃で 2 日間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル系）で精製し、N－[5－メトキシ－2－（6－メトキシナフタレン－2－イル）フェニル]－4－（2－ピペリジン－1－イルエトキシ）ベ

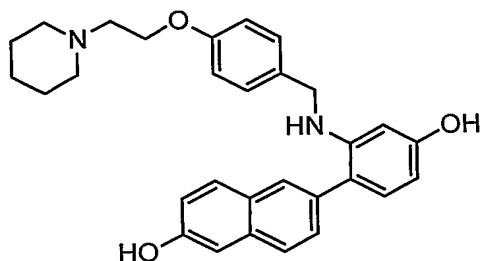
ンズアミドを234mg得た。窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム50mgをテトラヒドロフラン4mlに懸濁し、氷冷下で塩化アルミニウム176mgを加え、室温で20分間攪拌し、N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド226mgを加え、室温で一晩時間攪拌した。

5 テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えて得た懸濁液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を213mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.47 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 4H),
 10 2.45-2.55 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.39 (brs, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.71-7.80 (m, 3H).

15 実施例111

6-{4-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]フェニル}ナフタレン-2-オール



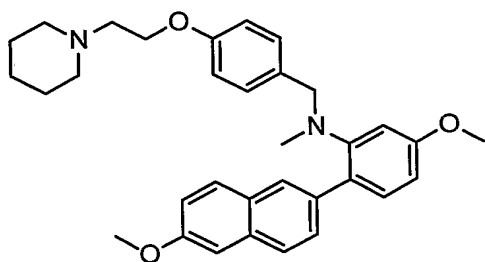
[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]
 20 [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン198mgをジクロロメタン4mlに溶解し、塩化アルミニウム320mg、エタンチオール0.15mlを順次加え、窒素雰囲気下、室温で25分間攪拌した。

テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えて得た懸濁液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチルーメタノール系）で精製し、標題化合物を164mg得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.14 (s, 2H), 5.14 (brs, 1H), 5.97 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.79-6.87 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 3H), 9.03 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).
- 10 ESI-Mass; 469 [M^+H]

実施例112

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン

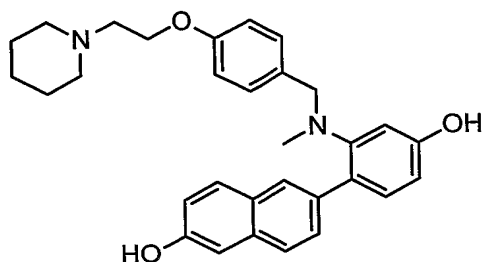


15

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]
[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン147mg
から、上記製造例18の合成法に準じて合成し、標題化合物を93mg得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.40-1.47 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 4H),
20 2.44 (s, 3H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 3.84 (s, 5H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 6.62-6.66 (m, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.89 (s, 1H).

実施例 1 1 3

6- {4-ヒドロキシ-2- {メチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル} ナフタレン-2-オール



5

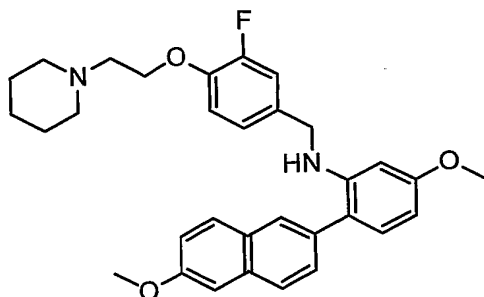
[5-メトキシ-2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル] メチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン 93 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 64 mg 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.37 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.43-6.49 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.63 (dd, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.66 (s, 1H).
ESI-Mass; 483 [M^+H]

15

実施例 1 1 4

[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル] アミン



- 3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩
 塩 2.5 g を塩化チオニル 25 ml に溶解し、トルエン 25 ml を加え、1
 10℃で1.5時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、塩化3-フルオロ
 5-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩を2.2 g
 得た。5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル
 アミン 280 mg をピリジン 3 ml に溶解し、塩化3-フルオロ-4-(2-
 2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩 420 mg を加え、室
 温で一晩時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し、酢酸
 10 エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
 燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、3-フルオロ-N-[5-メトキ
 シ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]-4-(3-ピ
 ペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミドを448 mg 得た。窒素雰囲気
 15 下、水素化リチウムアルミニウム 130 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に
 懸濁し、氷冷下で塩化アルミニウム 455 mg を加え、室温で30分間攪拌
 した後、3-フルオロ-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレ
 ン-2-イル)フェニル]-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベ
 ンズアミド 446 mg を加え、室温で一晩時間攪拌した。テトラヒドロフラ
 20 ン、アンモニア水を順次加えて得た懸濁液をセライトろ過した後、ろ液を減
 圧下濃縮し、標題化合物を396 mg 得た。

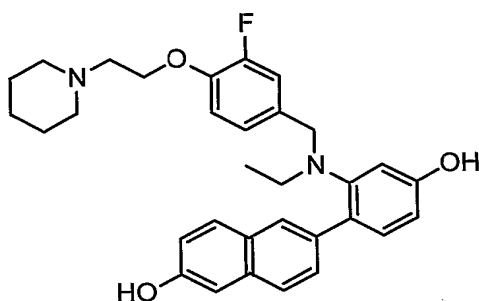
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.40-1.50 (m, 2H), 1.56-1.67 (m, 4H),

2.45-2.56 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 4.23 (d, 2H), 4.43 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.77-7.81 (m, 2H).

5

実施例 1 1 5

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} ナフタレン-2-オール



10

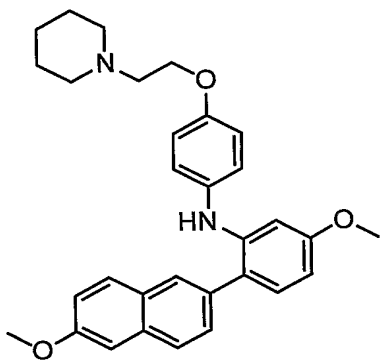
[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
[5-メトキシ-2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル] ア
ミンから、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成した、エチル [3-フルオ
ロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-
2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 2 9 7 m g か
15 ら、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2 2 7 m g 得
た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.80 (t, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H),
1.41-1.49 (m, 4H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.66 (q, 2H), 3.83
20 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.98-7.10
(m, 4H), 7.59 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 9.32
(s, 1H), 9.65 (s, 1H).

ESI-Mass; 515 $[M^+H]$

実施例 1 1 6

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル][4-
5-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン

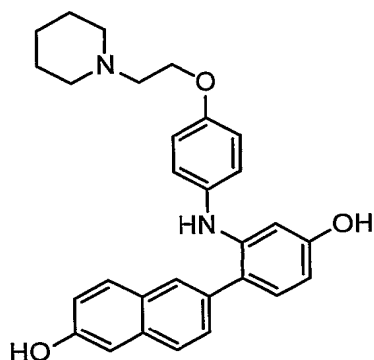


5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミ
ン 250 mg、1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]ピペリジン 25
0 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 46 mg、
10 トリ-tert-ブチルホスフィン 14 mg およびナトリウム tert-ブ
トキシド 130 mg をトルエン 2 ml に懸濁し、窒素雰囲気下、100℃で
2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒
を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ
15 ン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 415 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.40-1.50 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 4H),
2.45-2.55 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (t,
2H), 5.60 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.05
(d, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.79 (d, 1H),
20 7.83 (s, 1H).

実施例 1 1 7

6- { 4-ヒドロキシ-2- [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] フェニル} ナフタレン-2-オール



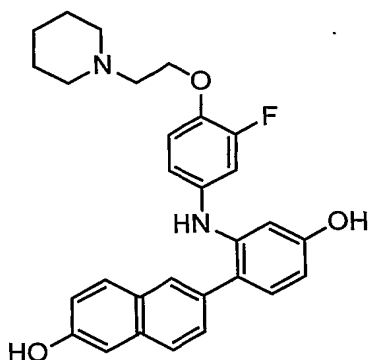
- 5 [5-メトキシ-2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル]
[4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] アミン 1 8 1 m g
から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1 4 4 m g
得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.50 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 4H),
10 2.50-2.60 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.38 (dd,
1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.09-7.16 (m, 3H),
7.50 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.81 (s, 1H).

ESI-Mass; 455 [M⁺+H]

15 実施例 1 1 8

6- { 2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] -4-ヒドロキシフェニル} ナフタレン-2-オール



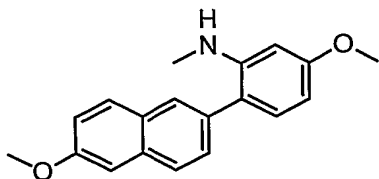
5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミンと、1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 425 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 288 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.39 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.68 (ddd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.66 (s, 1H).

ESI-Mass; 473 [M⁺+H]

15 実施例 119

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン



5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミン

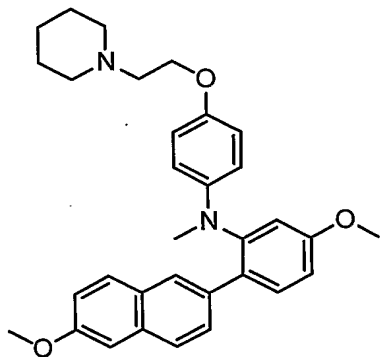
ン 280 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 160 mg、炭酸カリウム 140 mg、塩化テトラブチルアンモニウム(触媒量)、ジメチル硫酸 140 mg を順次加え、70℃で一晩時間攪拌した。シリカゲルろ過し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

5 イー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 89 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 2.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.06 (brs, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H).

10 実施例 120

[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン



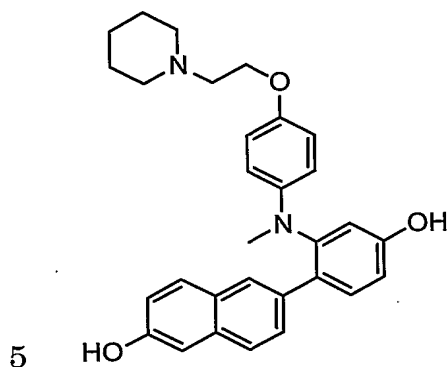
[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]

15 メチルアミン 85 mg と、1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]ピペリジン 87 mg から、上記実施例 116 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 124 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.41-1.51 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 4H), 2.47-2.58 (m, 4H), 2.72-2.82 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.06
20 (t, 2H), 6.71-6.87 (m, 6H), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 3H).

实施例 1 2 1

6- {4-ヒドロキシ-2- {メチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] アミノ} フェニル} ナフタレン-2-オール



[5-メトキシ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル]
メチル[4-(2-ピペリジニ-1-イルエトキシ)フェニル]アミン 11
8 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 99
mg 得た。

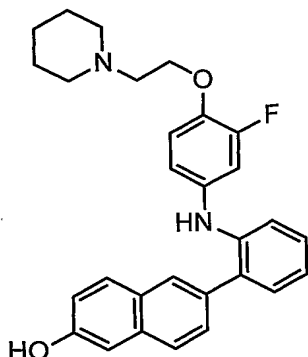
10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.29-1.39 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.51-6.61 (m, 3H), 6.68-6.77 (m, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 9.52 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).

ESI-Mass; 469 $[M^+ + H]$

15

实施例 1 2 2

6- {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] フェニル} ナフタレン-2-オール



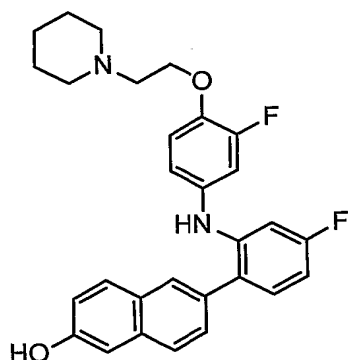
2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) フェニルアミンと、1 - [2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジンから、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じて合成した、[3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] [2 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) フェニル] アミン 4 0 8 m g から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3 6 5 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

ESI-Mass; 457 [$\text{M}^+\text{+H}$]

15 実施例 1 2 3

6 - {4 - フルオロ - 2 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニルアミノ] フェニル} ナフタレン - 2 - オール



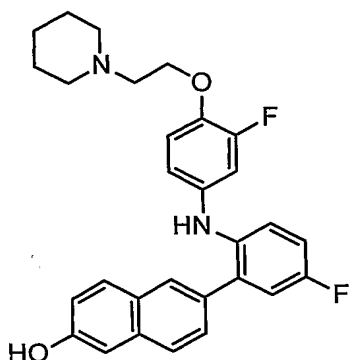
5-フルオロ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミンと、1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[5-フルオロ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル][3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン 406 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 381 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.31-1.38 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

ESI-Mass; 475 [M^+H]

15 実施例 124

6-{5-フルオロ-2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]フェニル}ナフタレン-2-オール



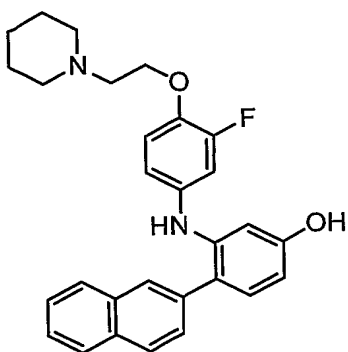
4-フルオロ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニルアミンと、1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[4-フルオロ-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)フェニル][3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン 404 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 324 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.29-1.38 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H), 2.32-2.42 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

ESI-Mass; 475 $[M^+ + H]$

实施例 125

15 3-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル
アミノ]-4-ナフタレン-2-イルフェノール



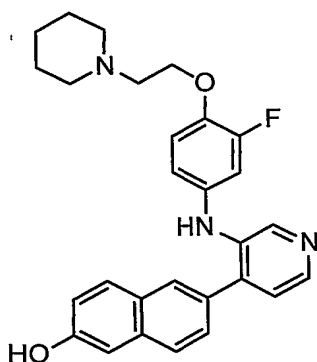
5-メトキシ-2-ナフタレン-2-イルアミンと、1-[2-(4-ブ
ロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例11
6の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-
イルエトキシ)フェニル](5-メトキシ-2-ナフタレン-2-イルフェニ
5 イルアミン) 350 mg から、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標
題化合物を293 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.38 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H),
2.33-2.42 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.48 (dd, 1H), 6.65-6.71
10 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.41-7.48 (m,
2H), 7.51 (dd, 1H), 7.81-7.88 (m, 4H), 9.41 (s, 1H).

ESI-Mass; 457 [M⁺+H]

実施例126

15 6-{3-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フ
ェニルアミノ]ピリジン-4-イル}ナフタレン-2-オール



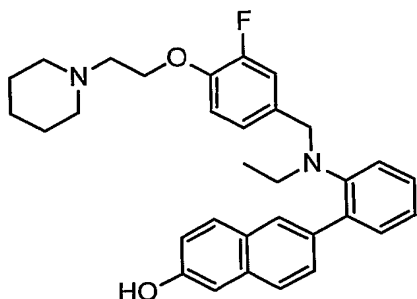
4-(6-メトキシナフタレン-2-イル)ピリジン-3-イルアミンと、
 1-[2-(4-ブロモ-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンか
 ら、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2
 5-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][4-(6-メトキシナフタレ
 ン-2-イル)ピリジン-3-イル]アミン 343 mg から、上記実施例 1
 11 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 248 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.29-1.37 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H),
 2.32-2.42 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (dd,
 10 1H), 6.93 (t, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.53
 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.44
 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

ESI-Mass; 458 [M⁺+H]

15 実施例 127

6-{2-{エチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエト
 キシ)ベンジル]アミノ}フェニル}ナフタレン-2-オール



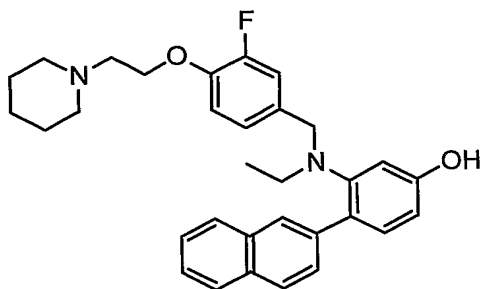
2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、3-フル
 オロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上
 記実施例 1 1 4 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペ
 5 リジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (6-メトキシナフタレン-2
 -イル) フェニル] アミン 3 6.2 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じ
 て合成し、エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ)
 ベンジル] [2- (6-メトキシナフタレン-2-イル) フェニル] アミ
 ンを 3 1 0 m g 得た。この化合物 3 0 8 m g を用い、上記実施例 1 1 1 の合
 10 成法に準じて合成し、標題化合物を 2 0 5 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.79 (t, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H),
 1.42-1.50 (m, 4H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.69 (q, 2H), 3.87
 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.04-7.09 (m,
 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H),
 15 7.76 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

ESI-Mass; 499 [M^+H]

実施例 1 2 8

3- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ)
 20 ベンジル] アミノ} -4-ナフタレン-2-イルフェノール



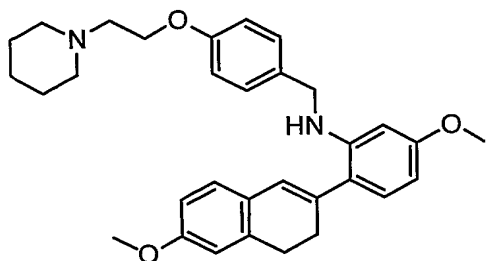
5-メトキシ-2-ナフタレン-2-イルアミンと、3-フルオロ-4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例114の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ)ベンジル](5-メトキシ-2-ナフタレン-2-イルフェニル)アミン290mgから、上記実施例36の合成法に準じて合成し、エチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ)ベンジル](5-メトキシ-2-ナフタレン-2-イルフェニル)アミンを252mg得た。この化合物250mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を222mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 4H), 2.35-2.44 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.68 (q, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.88-7.95 (m, 4H), 9.42 (s, 1H).

ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

実施例129

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジーン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン

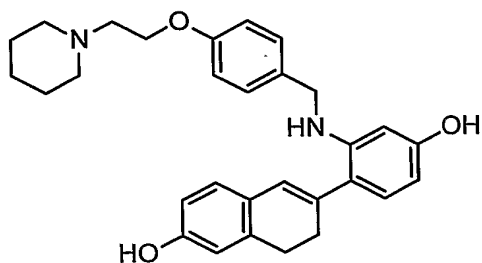


5 5-メトキシ-2-（6-メトキシ-3，4-ジヒドロナフタレン-2-イル）フェニルアミン 341mg と、塩化4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンゾイル塩酸塩 990mg から、上記実施例 110 の合成法

10 に準じて合成し、標題化合物を 113mg 得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.48 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 4H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.46 (brs, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.25 (d, 2H).

実施例 130

6- {4-ヒドロキシ-2- [4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンジルアミノ] フェニル} -7，8-ジヒドロナフタレン-2-オール



15

[5-メトキシ-2-（6-メトキシ-3，4-ジヒドロナフタレン-2-イル）フェニル] [4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンジル] アミン 106mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化

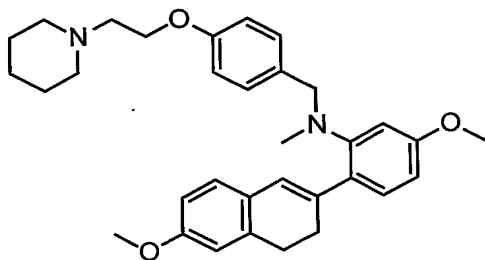
化合物を 89 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H),
2.36–2.42 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.99 (t,
2H), 4.17 (s, 2H), 5.23 (t, 1H), 5.88 (d, 1H), 5.97 (dd, 1H), 6.39 (s,
5 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.82–6.90 (m, 3H), 7.21
(d, 2H), 8.94 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

ESI-Mass; 471 [M^+H]

実施例 131

10 [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-
イル) フェニル] メチル [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
アミン



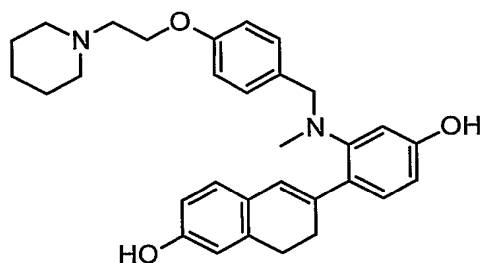
15 [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-
イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
アミン 290 mg から、上記製造例 18 の合成法に準じて合成し、標題化合
物を 176 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41–1.50 (m, 2H), 1.57–1.65 (m, 4H),
2.47–2.55 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.72–2.80 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.81
20 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.51–6.58 (m, 3H),
6.70–6.76 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.21 (d,
1H).

実施例 1 3 2

6- {4-ヒドロキシ-2- {メチル [4- (2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル} -7, 8-ジヒドロナフタレン-2

5-オール



[5-メトキシ-2- (6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチル [4- (2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) ベ

10 ンジル]アミン 173 mg から、上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、

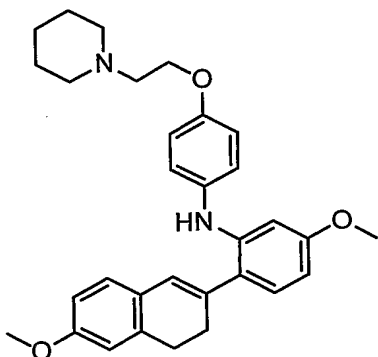
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.62-1.78 (m, 6H), 2.47 (s, 3H),
2.56-2.63 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.40-3.50 (m,
2H), 3.58 (t, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 6.29-6.37 (m, 2H),
6.45 (s, 1H), 6.50-6.58 (m, 2H), 6.82-6.91 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.09

15 (d, 2H), 9.25 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

ESI-Mass; 485 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 1 3 3

[5-メトキシ-2- (6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-
20 イル) フェニル] [4- (2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) フェニル] ア
ミン



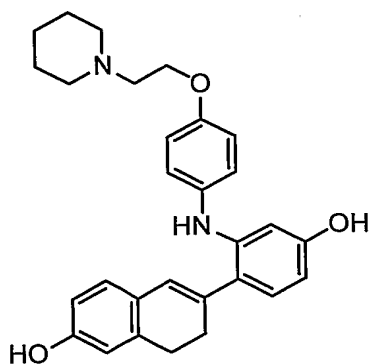
- 5 5-メトキシ-2-（6-メトキシ-3，4-ジヒドロナフタレン-2-
イル）フェニルアミン150mgと、1-〔2-（4-ブロモフェノキシ）
エチル〕ピペリジン155mgから、上記実施例116の合成法に準じて合
成し、標題化合物を220mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H),
2.47-2.55 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 3.73 (s,
3H), 3.82 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.56-6.75
(m, 4H), 6.86 (d, 2H), 6.98-7.12 (m, 4H).

10

実施例134

6-〔4-ヒドロキシ-2-〔4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）
フェニルアミノ〕フェニル〕-7，8-ジヒドロナフタレン-2-オール



15

〔5-メトキシ-2-（6-メトキシ-3，4-ジヒドロナフタレン-2-
イル）フェニル〕〔4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）フェニル〕

アミン 217 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 118 mg 得た。

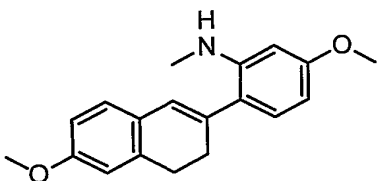
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.60 (m, 6H), 2.30-2.50 (m, 8H), 2.63 (t, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.46-6.54

5 (m, 3H), 6.75-7.00 (m, 7H), 9.17 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

ESI-Mass; 457 [M^+H]

実施例 135

10 [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミン

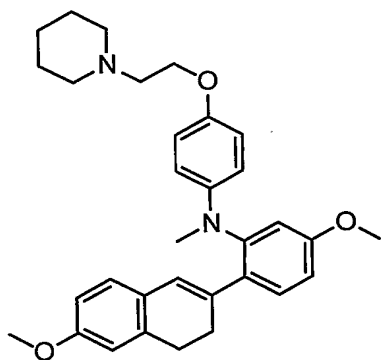


5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 400 mg をテトラヒドロフラン 10 ml および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.5 ml に溶解し、氷冷下でクロロ炭酸エチル 0.2 ml を加え、室温で一晩時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] カルバメートを 445 mg 得た。この化合物 438 mg を用い、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 286 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 2.55 (t, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.26 (brs, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.00 (d, 1H).

実施例 136

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン

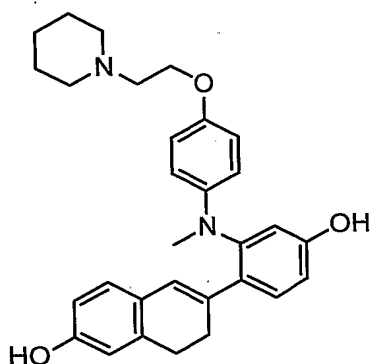


[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン 285 mg と、1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]ピペリジン 285 mg から、上記実施例 116 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 228 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.38-1.49 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 4H), 2.41-2.53 (m, 6H), 2.55-2.76 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.64-6.80 (m, 7H), 6.68 (d, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H).

実施例 137

6-{4-ヒドロキシ-2-{メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}フェニル}-7,8-ジヒドロナフタレン-2-オール



[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミン 225 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、

5 標題化合物を 176 mg 得た。

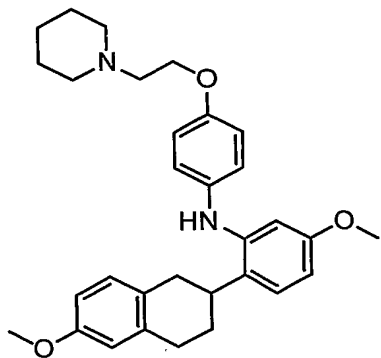
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 2.31 (t, 2H), 2.31-2.39 (m, 4H), 2.49-2.57 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.40-6.60 (m, 6H), 6.73 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 471 [M^+H]

実施例 138

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)

15 フェニル]アミン



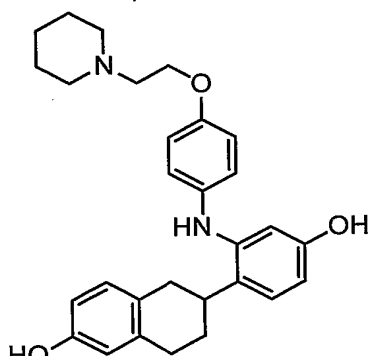
5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 150 mg と、1-[2-(4-ブロモフェノキシ) エチル] ピペリジン 150 mg から、上記実施例 116 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 186 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.49 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 4H), 2.77 (t, 2H), 2.78-3.07 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.62-6.73 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.95-7.05 (m, 3H), 7.14 (d, 1H).

10

実施例 139

6-{4-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] アミン 183 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 99 mg 得た。

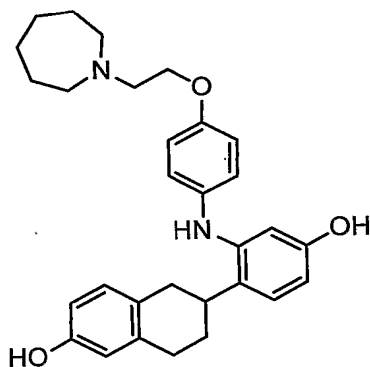
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.60 (m, 6H), 1.69-1.88 (m, 2H), 2.30-2.82 (m, 10H), 3.03-3.13 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 2H), 6.28 (dd, 1H),

6.41-6.49 (m, 3H), 6.77-6.88 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 2H), 8.92 (s, 1H),
8.96 (s, 1H).

ESI-Mass; 459 $[M^+H]$

5 実施例 140

6- {2- [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] -
4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2
-オール



- 10 5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル) フェニルアミンと、1- [2- (4-ブロモフェノキシ)
エチル] アゼパンから、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[4-
(2-アゼパン-1-イルエトキシ) フェニル] [5-メトキシ-2- (6-
メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]
15 アミン 86 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合
物を 28 mg 得た。

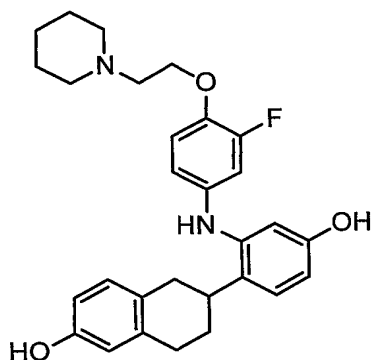
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.46-1.59 (m, 8H), 1.66-1.88 (m, 2H),
2.49-2.77 (m, 8H), 2.79 (t, 2H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 6.26
(dd, 1H), 6.37-6.52 (m, 3H), 6.76-7.00 (m, 7H), 8.91 (s, 1H), 8.96 (s,
20 1H).

ESI-Mass; 473 $[M^+H]$

实施例 141

6- {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒド

5 ロナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフトレン-2-イル)フェニルアミンと、1-[2-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)エチル]ピペリジンから、上記実施例116の合成法に準じて

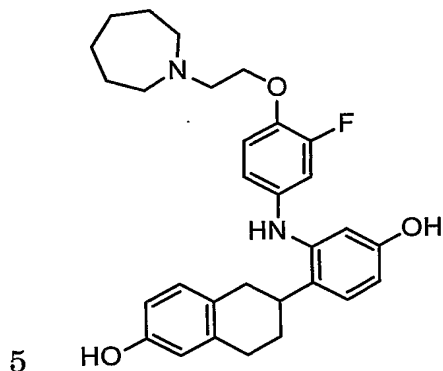
10 合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 84 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 42 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30–1.38 (m, 2H), 1.42–1.50 (m, 4H), 1.67–1.84 (m, 2H), 2.34–2.43 (m, 4H), 2.50–2.58 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 2.67–2.76 (m, 3H), 3.00–3.10 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.44–6.48 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

20 ESI-Mass; 477 $[M^+ + H]$

実施例 1 4 2

6- { 2- [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) - 3-フルオロフェ
ニルアミノ] - 4-ヒドロキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
ナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル) フェニルアミンと、1-[2-(4-ブromo-2-フル
オロフェノキシ) エチル] アゼパンから、上記実施例 1 1 6 の合成法に準じ
て合成した、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) - 3-フルオロフェ
10 ニル] [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 1 4 6 m g から、上記実施例 1 1
1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6 6 m g 得た。

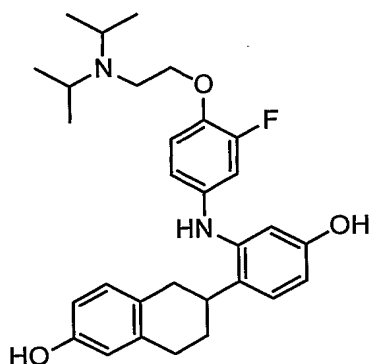
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.46-1.58 (m, 8H), 1.68-1.85 (m, 2H),
2.48-2.59 (m, 1H), 2.61-2.67 (m, 4H), 2.68-2.77 (m, 3H), 2.78 (t, 2H),
15 3.00-3.10 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.43-6.48 (m, 2H), 6.52
(d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.03
(d, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

ESI-Mass; 491 [M⁺+H]

20 実施例 1 4 3

6- { 2- [4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) - 3-フルオロフ

エニルアミノ] - 4 - ヒドロキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 ナフタレン - 2 - オール



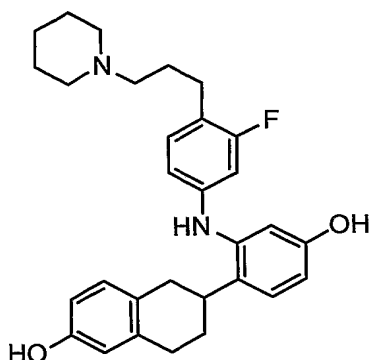
- 5 5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
 タレン-2-イル) フェニルアミンと、[2- (4-ブロモ-2-フルオロフ
 エノキシ) エチル] ジイソプロピルアミンから、上記実施例 116 の合成法
 に準じて合成した、[4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) -3-フル
 オロフェニル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テト
 ラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 133 mg から、上記実
 10 施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 28 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.68-1.84 (m, 2H),
 2.50-2.59 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 5H), 2.92-3.09 (m, 3H), 3.81 (t, 2H),
 6.38 (dd, 1H), 6.44-6.48 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.66 (dd,
 1H), 6.79 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.97 (s,
 15 1H), 9.05 (s, 1H).

ESI-Mass; 493 [M⁺+H]

実施例 144

- 6- {2- [3-フルオロ-4- (3-ピペリジン-1-イルプロピル) フ
 20 エニルアミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒド
 ロナフタレン-2-オール



5 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミンと、1-[3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)プロパ-2-イル]ピペリジンから、上記実施例116の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(3-ピペリジン-1-イルプロパ-1-イニル)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン281mgから、上記実施例22の合成法に準じて合成し、[3-フルオロ-4-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)フェニル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンを235mg得た。この化合物233mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を122mg得た。

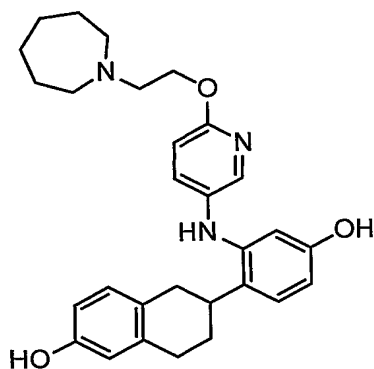
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.29-1.38 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.60 (pent, 2H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.19-2.30 (m, 4H), 2.43 (t, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 3H), 2.99-3.09 (m, 1H), 6.43-6.51 (m, 4H), 6.55 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 475 [M⁺+H]

20 実施例145

6-{2-[6-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ピリジン-3-イル

アミノ] - 4 - ヒドロキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - オール



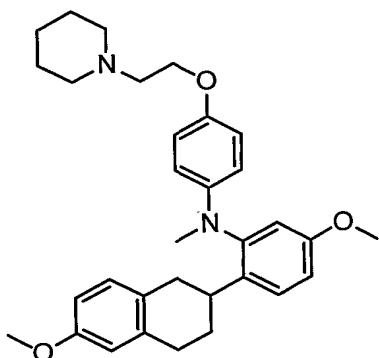
- 5 5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - イル) フェニルアミンと、1 - [2 - (5 - ブロモピリジン -
2 - イルオキシ) エチル] アゼパンから、上記実施例 116 の合成法に準じ
て合成した、[6 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ピリジン - 3 - イル]
[5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフ
タレン - 2 - イル) フェニル] アミン 308 mg から、上記実施例 111 の
10 合成法に準じて合成し、標題化合物を 94 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.46-1.59 (m, 8H), 1.68-1.89 (m, 2H),
2.51-2.59 (m, 1H), 2.64 (t, 4H), 2.69-2.84 (m, 5H), 3.03-3.13 (m, 1H),
4.22 (t, 2H), 6.28 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.44-6.50 (m, 2H), 6.68 (d,
1H), 6.82 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.78 (d,
15 1H), 8.97 (s, 2H).

ESI-Mass; 474 [M⁺+H]

実施例 146

- [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフ
20 タレン - 2 - イル) フェニル] メチル [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエ
トキシ) フェニル] アミン



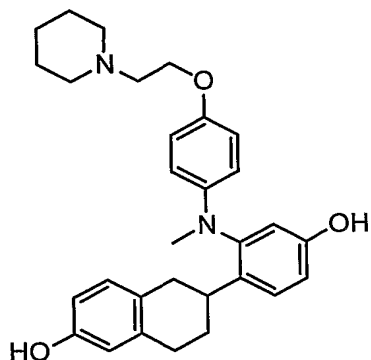
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチルアミン96mgと、1-[2-(4-ブロモフェノキシ)エチル]ピペリジン96mgから、上記実施例116の合成法に準じて合成し、標題化合物を108mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.40-1.48 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 4H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 4H), 2.70-2.84 (m, 6H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.03 (t, 2H), 6.50 (d, 2H), 6.60-6.68 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.27 (d, 1H).

10

实施例 147

6- {4-ヒドロキシ-2- {メチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] アミノ} フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



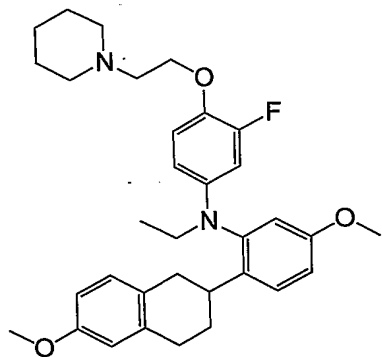
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ

フタレン-2-イル) フェニル] メチル [4-(2-ピペリジニン-1-イル
エトキシ) フェニル] アミン 107 mg から、上記実施例 111 の合成法に
準じて合成し、標題化合物を 96 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.31-1.37 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H),
5 1.68-1.76 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.55-2.70 (m, 4H),
2.84-2.94 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.39-6.47 (m, 5H), 6.67
(dd, 1H), 6.69-6.77 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).
ESI-Mass; 474 [M⁺+H]

10 実施例 148

エチル [3-フルオロ-4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) フェニ
ル] [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナ
フタレン-2-イル) フェニル] アミン



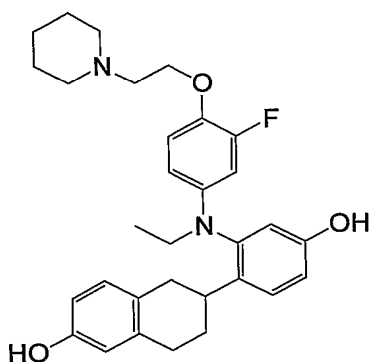
15 エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
ドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 200 mg と、1-[2-(4
-ブromo-2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジン 238 mg から、
上記実施例 116 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 81 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.20 (t, 3H), 1.38-1.47 (m, 2H),
20 1.55-1.59 (m, 4H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 4H), 2.69-2.84 (m,
6H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H),

4.06 (t, 2H), 6.14-6.18 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.66 (dd, 2H), 6.79 (t, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 7.29 (d, 1H).

実施例 1 4 9

- 5 6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



- 10 エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 150 mg から、上記実施例 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 106 mg 得た。

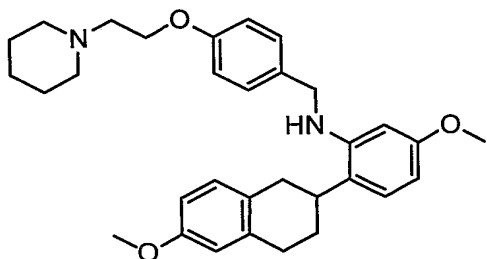
- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.07 (t, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 4H), 1.62-1.75 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 4H), 2.50-2.57 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.11-6.16 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.38-6.47 (m, 3H), 6.74 (dd, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.98 (brs, 1H), 9.38 (brs, 1H).

ESI-Mass; 505 [M⁺+H]

20 実施例 1 5 0

[5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

タレン-2-イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン

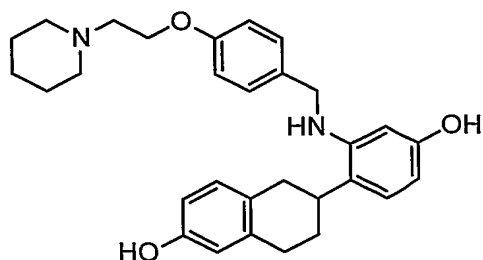


5 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル) フェニルアミン 312 mg と、塩化 4-(2-ピペリジ
ン-1-イルエトキシ) ベンゾイル塩酸塩 1.0 g から、上記実施例 110
の合成法に準じて合成し、標題化合物を 360 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.41-1.48 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 4H),
1.88-1.98 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.71-3.02 (m,
10 7H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (brs, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.26 (s,
2H), 6.27 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.87 (d,
2H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.27 (d, 2H).

実施例 151

15 6-{4-ヒドロキシ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジルアミノ] フェニル} -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

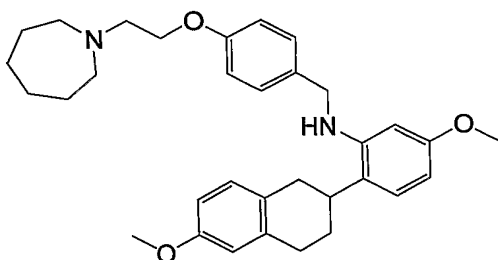


[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル] アミン 350 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 248 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.40 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 4H), 2.50-3.00 (m, 7H), 4.00 (t, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.71 (brs, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.93 (d, 1H), 6.42-6.52 (m, 2H), 6.70-6.88 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).
- 10 ESI-Mass; 473 [M^+H]

実施例 152

- [4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル] アミン
- 15



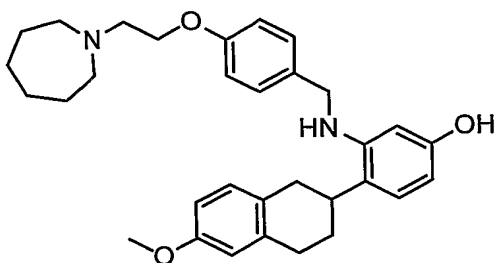
- 4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩 300 mg を 1, 2-ジクロロエタン 15 ml に懸濁し、塩化チオニル 0.3 ml を加え、40 分間加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮して得た、塩化 4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩を 1, 4-ジオキササン 4 ml に懸濁し、5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 150 mg、N, N-ジイソプロ
- 20

ピルエチルアミン 1 m l を加え、9 0 °C で 1 . 5 時間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製して、4 - （2 - アゼパ
 ン
 5 - 1 - イルエトキシ） - N - [5 - メトキシ - 2 - （6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）フェニル] ベンズアミドを 1 5 6 m g 得た。窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 3 3 m g をテトラヒドロフラン 1 . 5 m l に懸濁し、氷冷下で塩化アルミニウム 1 1 6 m g を加え、室温にて 1 0 分間攪拌し、4 - （2 - アゼパ
 ン
 10 - 1 - イルエトキシ） - N - [5 - メトキシ - 2 - （6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）フェニル] ベンズアミド 1 5 3 m g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加え、セライトろ過の後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製して、標題化合物を 1 1 6 m
 15 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.55-1.70 (m, 8H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.70-3.04 (m, 11H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.97-4.03 (brs, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.26-6.32 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.24-7.28
 20 (m, 2H).

実施例 1 5 3

3 - [4 - （2 - アゼパ
 ン
 25 - 1 - イルエトキシ）ベンジルアミノ] - 4 - （6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル）フェノール



[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 43 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、

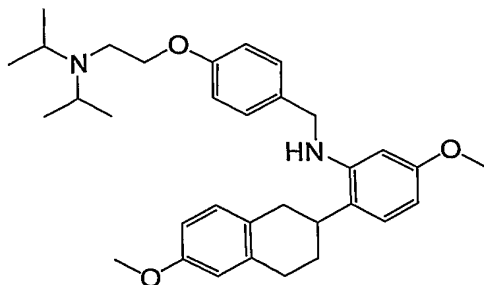
5 標題化合物を 18 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.48-1.58 (m, 8H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.81-3.01 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 5.72 (t, 1H), 5.83 (d, 1H), 5.91-5.94 (m, 1H), 6.63-6.68 (m, 2H), 6.77 (d, 1H),
 10 6.84-6.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 8.67 (s, 1H).

ESI-Mass; 501 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 154

[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン
 15



4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)安息香酸塩酸塩 240 mg と、

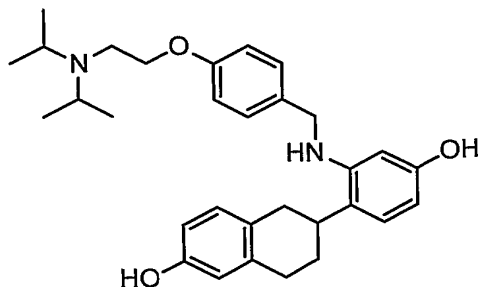
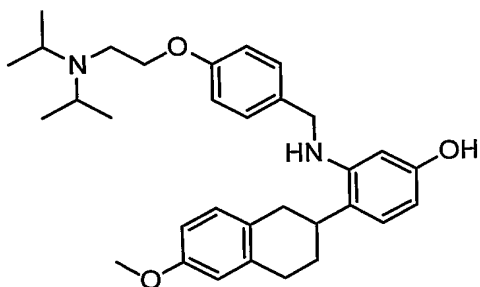
5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 150 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 264 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.04 (d, 12H), 1.88-1.98 (m, 1H),
 5 2.06-2.13 (m, 1H), 2.71-3.08 (m, 9H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (t, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.26-6.32 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H).

10 実施例 155

3-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ) ベンジルアミノ]-4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェノールおよび6-{2-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ) ベンジルアミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒド

15 ロナフタレン-2-オール



[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ) ベンジル] [5-メ

トキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
 タレン-2-イル)フェニル]アミン70mgから、上記実施例1
 11の合成法に準じて合成し、3-[4-(2-ジイソプロピルア
 ミノエトキシ)ベンジルアミノ]-4-(6-メトキシ-1, 2,
 5 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェノールを25m
 gおよび6-{2-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)
 ベンジルアミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロナフタレン-2-オールを29mg得た。

3-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)ベンジルアミ
 10 ノ]-4-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ
 レン-2-イル)フェノール

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.68-1.80 (m, 1H),
 1.87-1.94 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.74-3.02 (m, 6H),
 3.69 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 5.72 (t, 1H), 5.82 (d, 1H),
 15 5.93 (dd, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.98 (d,
 1H), 7.21 (d, 2H), 8.67 (s, 1H).

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

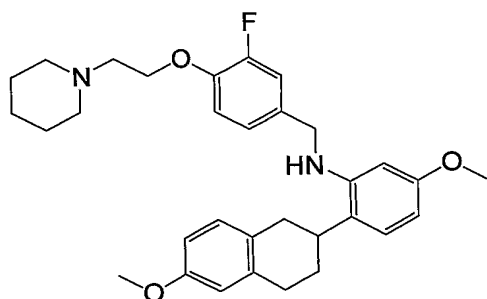
6-{2-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)ベンジルアミノ]
 -4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-
 20 2-オール

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.65-1.78 (m, 1H),
 1.83-1.93 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.73-3.02 (m, 6H),
 3.81 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 5.71 (t, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.92 (dd, 1H),
 6.47-6.51 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 8.66
 25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI-Mass; 489 [M⁺+H]

実施例 156

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン

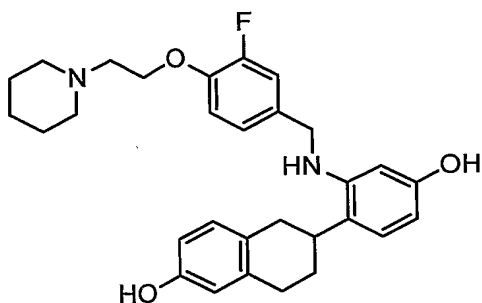


3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩 1.2 g と、5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 600 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 770 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.30-1.39 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 4H), 2.74-3.04 (m, 7H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (brs, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H).

実施例 157

6-{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル] アミン 110 mg から、上記実施例 111 の

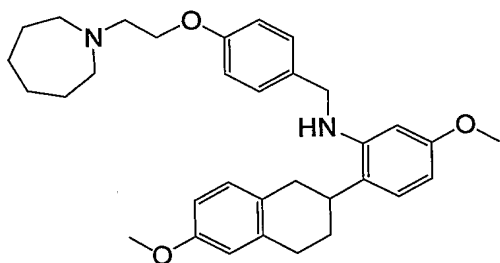
5 合成法に準じて合成し、標題化合物を 69 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.39 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H),
1.67-1.80 (m, 1H), 1.84-1.93 (m, 1H), 2.34-2.45 (m, 4H), 2.49-2.57 (m,
1H), 2.62 (t, 2H), 2.69-3.01 (m, 4H), 4.07 (t, 2H), 4.17 (d, 2H),
5.77-5.84 (m, 2H), 5.94 (dd, 1H), 6.46-6.53 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.85
10 (d, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 8.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H).

ESI-Mass; 491 [M^+H]

実施例 158

[4-(2-アゼパイン-1-イルエトキシ)ベンジル] [5-メトキシ-2-
15 (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル] アミン



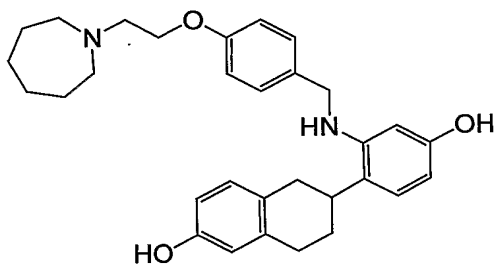
5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ

タレン-2-イル) フェニルアミン 700 mg と、4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 960 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.2 g 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.54-1.70 (m, 8H), 1.88-2.00 (m, 1H),
 5 2.04-2.14 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 7H), 2.87-3.04 (m, 4H), 3.76 (s, 3H),
 3.79 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.26 (s, 2H), 6.27-6.33
 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.00 (d, 1H) 7.05 (d, 1H),
 7.24-7.30 (m, 2H).

10 実施例 159

6-{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジルアミノ]-
 4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-
 -オール



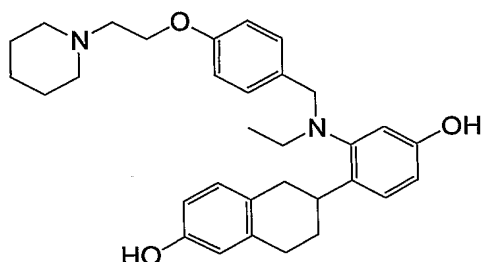
15 [4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル][5-メトキシ-
 2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
 フェニル]アミン 1.0 g から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、
 標題化合物を 960 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.49-1.61 (m, 8H), 1.68-1.80 (m, 1H),
 20 1.86-1.95 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 2.66 (t, 4H), 2.70-3.00 (m, 4H),
 2.82 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.19 (s, 1H), 5.73 (t, 1H), 5.84 (s, 1H),
 5.94 (d, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.85-6.90 (m, 3H), 7.22

(d, 2H), 8.69 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H).

実施例 160

6- {2- {エチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
5 アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ
タレン-2-オール



4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 1.0 g をジ
クロロメタン溶液 20 ml に溶解し、塩化オキサリル 0.4 ml、N, N-
ジメチルホルムアミド 0.05 ml を順次加え、室温で 2 時間攪拌した後、
10 溶媒を減圧留去した。残渣にテトラヒドロフラン 20 ml、N, N-ジイソ
プロピルエチルアミン 5 ml、6- (2-アミノ-4-メトキシフェニル)
-2-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン 800 mg を順
次加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
15 を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、N- [5-メトキシ-
2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
フェニル] -4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンズアミド 1.
20 1 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム
0.4 g を加え、20 分間加熱還流した。氷冷後、濃アンモニア水 1 ml お
よび無水硫酸マグネシウムを加えてろ過した後、溶媒を減圧留去して得た、

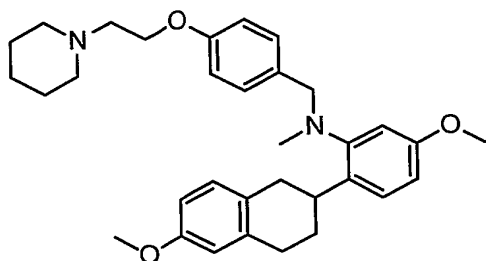
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン (粗生成物) 全量をジクロロメタン 15 ml に溶解し、ピペリジン 0.5 ml および無水酢酸 0.4 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。

- 5 反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]-N-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アセトアミド 1.3 g をテトラヒドロフラン 30 ml
- 10 1 に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 0.4 g を加え、20 分間加熱還流した。氷冷後、濃アンモニア水 1 ml および無水硫酸マグネシウムを加えてろ過した後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製して得た、エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-
- 15 -イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン 570 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 480 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.44-1.47 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 6H), 2.21-2.63 (m, 6H), 2.77-2.80 (m, 4H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.89(s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.57-6.61 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.08 (d, 2H).

実施例 161

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチル [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン



[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 295 mg から、上記製造例 18 の合成法に準じて合成し、

5 標題化合物を 236 mg 得た。

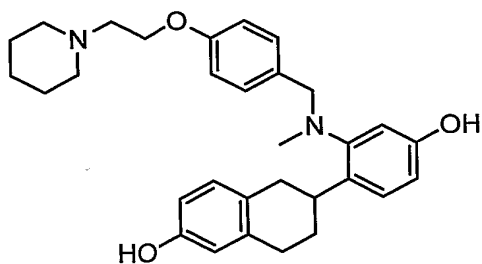
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.48 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 4H), 1.79-1.97 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.76 (t, 2H), 2.77-2.98 (m, 4H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.66-6.77 (m, 4H), 6.80 (d, 2H), 6.99 (d, 1H),

10 7.16-7.21 (m, 3H).

実施例 162

6-{4-ヒドロキシ-2-{メチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}フェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナ

15 フタレン-2-オール



[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]メチル[4-(2-ピペリジン-1-イル

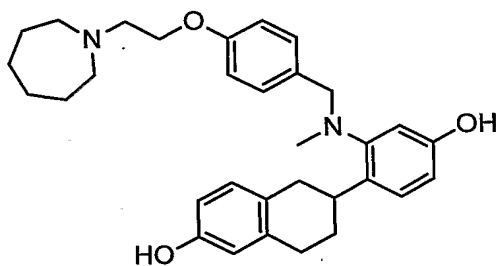
エトキシ) ベンジル] アミン 233 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 125 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.40 (m, 1H), 1.61-1.80 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H),
 5 3.38-3.50 (m, 5H), 3.86 (s, 2H), 4.29-4.32 (m, 2H), 6.45-6.51 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 487 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

10 実施例 163

6- {2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



15 [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 74 mg から、上記製造例 18 の合成法に準じて合成し、
 [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]
 20 エニル] メチルアミンを 49 mg 得た。この化合物 48 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 40 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.46-1.58 (m, 8H), 1.66-1.76 (m, 2H),

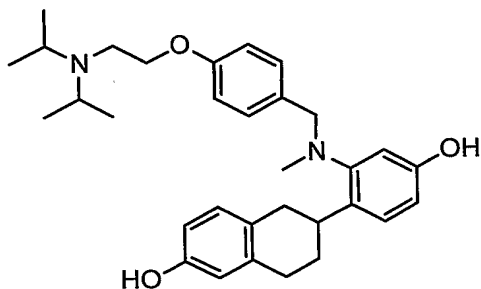
2.43 (s, 3H), 2.55-2.77 (m, 8H), 2.79 (t, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.44-6.51 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.78-6.84 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

ESI-Mass; 501 $[M^+H]$

5

実施例 164

6- {2- {[4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) ベンジル] メチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

[4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]アミン 101 mg から、上記製造例 18 の合成法に準じて合成し、

[4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミンを 92 mg 得た。この化合物 91 mg を用い、上記

15

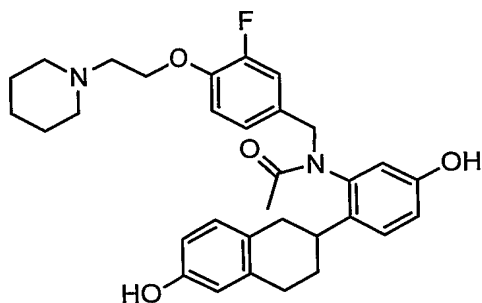
実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 71 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.95 (d, 12H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.58-2.79 (m, 6H), 2.91-3.02 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 6.44-6.50 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

20

ESI-Mass; 503 $[M^+H]$

—N— [5-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド



[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]

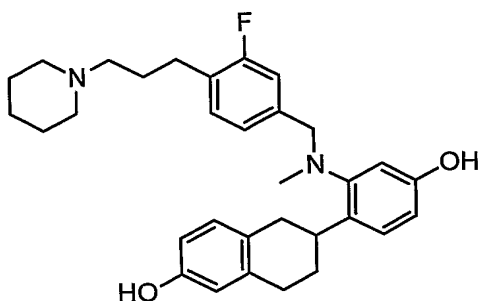
- 5 [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 386 mg をジクロロメタン 7 ml に溶解し、塩化アセチル 0.1 ml を加え、室温で 20 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン-酢酸エチル系) で精製して得た、N-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]-N-[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アセトアミド 243 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 186 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.40 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 0.5H), 1.72 (s, 1.5H), 1.73 (s, 1.5H), 1.74-1.85 (m, 0.5H), 1.99-2.06 (m, 0.5H), 2.36-2.46 (m, 4H), 2.46-2.75 (m, 7.5H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.41 (d, 0.5H), 4.43 (d, 0.5H), 4.77 (d, 0.5H), 4.80 (d, 0.5H), 6.34 (d, 1H), 6.40-6.50 (m, 2H), 6.63 (d, 0.5H), 6.76 (dt, 1H), 6.80 (d, 0.5H), 6.89 (t, 1H), 6.93-7.03 (m, 1.5H), 7.08 (t, 0.5H), 7.20 (d, 0.5H), 7.21 (d, 0.5H), 8.99 (s, 0.5H), 9.01 (s, 0.5H), 9.49 (s, 1H).

ESI-Mass; 533 $[M^+H]$

実施例 167

6- {2- { [3-フルオロ-4- (3-ピペリジーン-1-イルプロピル) ベ
 5 ンジル] メチルアミノ } -4-ヒドロキシフェニル } -5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロナフタレン-2-オール



3-フルオロ-4- (3-ピペリジーン-1-イルプロピル) 安息香酸塩酸
 塩と、5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 10 ナフタレン-2-イル) フェニルアミンから、下記実施例 337 の合成法に
 準じて合成した、[3-フルオロ-4- (3-ピペリジーン-1-イルプロピル)
 ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 ドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 311 mg から、上記製造例
 18 の合成法に準じて合成し、[3-フルオロ-4- (3-ピペリジーン-1-
 15 イルプロピル) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3,
 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミンを 272
 mg 得た。この化合物 270 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じ
 て合成し、標題化合物を 147 mg 得た。

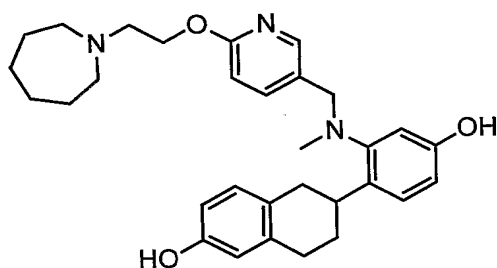
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.28-1.36 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H),
 20 1.62 (pent, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.47
 (s, 3H), 2.51 (t, 2H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.34-3.44
 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 6.46-6.51 (m, 3H), 6.59 (d, 1H), 6.81 (d, 1H),

6.94-6.99 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

ESI-Mass; 503 $[M^+ + H]$

5 実施例 168

6- {2- { [6- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ピリジン-3-イルメチル] メチルアミノ } -4-ヒドロキシフェニル } -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



- 10 6- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩と、5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンから、下記実施例 337 の合成法に準じて合成した、
- [6- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ピリジン-3-イルメチル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 274 mg から、上記製造例 18 の合成法
- 15 に準じて合成し、[6- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ピリジン-3-イルメチル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] メチルアミンを 264 mg 得た。
- この化合物 262 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、
- 20 標題化合物を 122 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.44-1.57 (m, 8H), 1.62-1.76 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.54-2.66 (m, 6H), 2.70-2.81 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 1H),

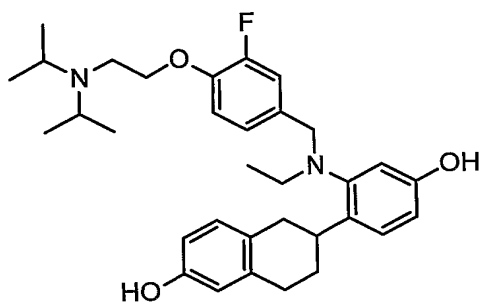
3.86 (dd, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.45–6.51 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 502 $[M^+ + H]$

5

実施例 169

6- {2- { [4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) -3-フルオロベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) -3-フルオロ安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) -3-フルオロベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 459 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、[4- (2-ジイソプロピルアミノエトキシ) -3-フルオロベンジル] エチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンを 429 mg 得た。この化合物 427 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 303 mg 得た。

15

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 0.94 (d, 12H), 1.50–1.57

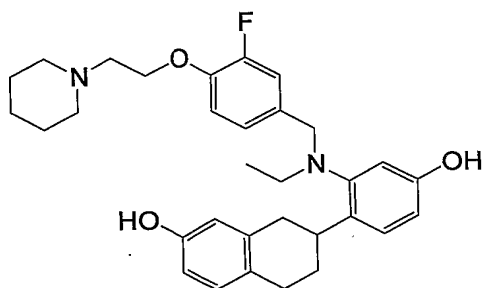
(m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 4H), 2.82 (q, 2H), 2.97 (hept, 2H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.89 (dd, 2H), 6.45-6.52 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88-7.02 (m, 4H), 8.98 (s, 1H), 9.07 (s, 1H).

5 ESI-Mass; 535 $[M^+H]$

実施例 170

7- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-

10 テトラヒドロナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2- (7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 420 mg と、3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 610 mg から、上記実施

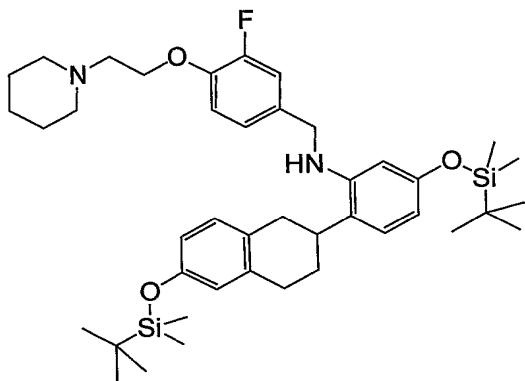
15 例 169 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 130 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 1.51-1.72 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.82 (q, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.90-7.03 (m, 4H), 9.00 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H).

20 ESI-Mass; 519 $[M^+H]$

实施例 171

{5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]フェニル}[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)ベンジル]アミン



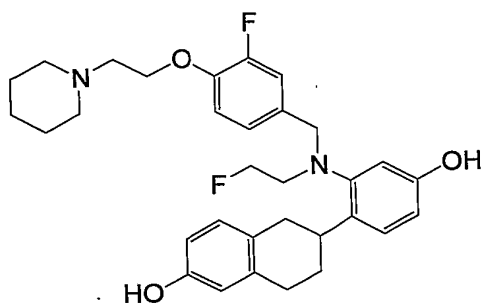
6- {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 240mg と、塩化tert-ブチルジメチルシリル 220mg から、下記実施例201の合成法に準じて合成し、標題化合物を300mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.10 (s, 6H), 0.20 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 4H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 4H), 2.70-3.01 (m, 6H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.59-6.63 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 3H) 7.01-7.10 (m, 2H).

实施例 172

{5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]フェニル}(2-フルオロエチル)[3-フルオロ-4-(2

—1—イル—エトキシ) ベンジル] アミノ} —4—ヒドロキシフェニル} —
5, 6, 7, 8—テトラヒドロナフタレン—2—オール

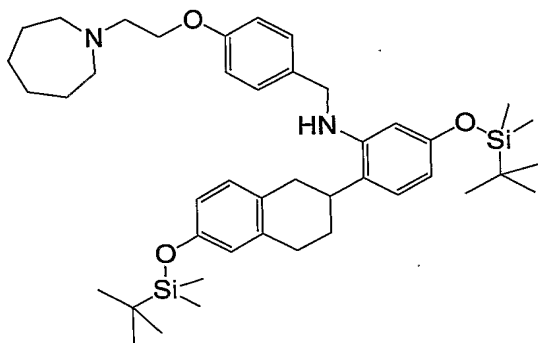


{5—(tert—ブチルジメチルシリルオキシ)—2—[6—(tert—
5—ブチルジメチルシリルオキシ)—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタ
レン—2—イル] フェニル} (2—フルオロエチル) [3—フルオロ—4—(2—
ピペリジン—1—イルエトキシ) ベンジル] アミン 200 mg をテトラヒ
ドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下でフッ化テトラブチルアンモニウム (1.
0 M テトラヒドロフラン溶液) 1 ml、塩化水素—メタノール溶液 1 ml を
10 順次加え、50℃で8時間攪拌した。反応液にアンモニア水を加えアルカリ
性にし、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (ヘキサン—酢酸エチル—メタノール系) で精製し、標題化合物を 1
40 mg 得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.30–1.39 (m, 2H), 1.40–1.69 (m, 6H),
2.33–2.41 (m, 4H), 2.45–2.64 (m, 4H), 2.67–2.75 (m, 2H), 3.07 (t, 1H),
3.14 (t, 1H), 3.40–3.50 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.28 (t,
1H), 4.40 (t, 1H), 6.45–6.54 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.89
(d, 1H), 6.93–7.05 (m, 3H), 8.98 (brs, 1H), 9.14 (brs, 1H).

20 ESI-Mass; 537 [M^+H]

[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]{5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]フェニル}アミン



5

6-{2-[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジルアミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 960 mg から、下記実施例 201 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 1.2 g 得た。

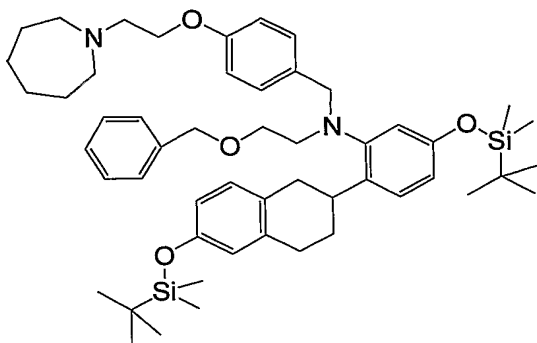
10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.12 (s, 6H), 0.18 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.51-1.70 (m, 8H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.68-3.01 (m, 11H), 3.98 (t, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.57-6.62 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 2H).

15

実施例 175

[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル](2-ベンジルオキシエチル){5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]フェニル}アミン

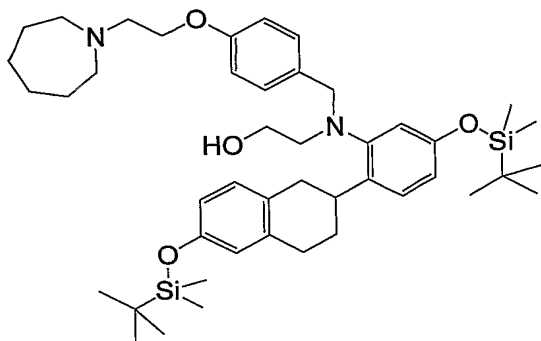
20



[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]{5-(tert-
 ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチルシ
 リルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]フェ
 5 ニル} アミン 400mg と、塩化ベンジルオキシアセチル 520mg から、
 上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 450mg 得た。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.16 (s, 6H), 0.21 (s, 6H), 0.96 (s, 9H),
 0.99 (s, 9H), 1.51-1.76 (m, 10H), 2.62-2.85 (m, 8H), 2.93 (t, 2H), 3.13
 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.01 (t, 2H),
 10 4.39 (s, 2H), 6.57-6.63 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.84 (d,
 1H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 4H).

実施例 176

2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]{5-(tert-
 15 t-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチ
 ルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]
 フェニル} アミノ} エタノール

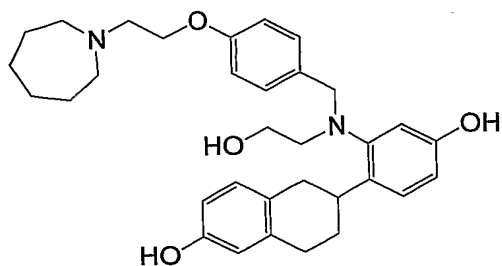


[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル](2-ベンジルオキシ
シエチル){5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-
5 tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナ
フタレン-2-イル]フェニル}アミン450mgをジクロロメタン23m
lに溶解し、-78℃で三塩化ほう素(1.0Mジクロロメタン溶液)4.
2mlを滴下し、そのまま30分間攪拌した。-78℃で反応液にメタノー
ル2mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。クロロホルム
で抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減
10 圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノー
酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を240mg得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 0.16 (s, 6H), 0.21 (s, 6H), 0.96 (s, 9H),
0.99 (s, 9H), 1.45-1.78 (m, 9H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.53-2.99 (m, 11H),
3.04-3.20 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 2H),
15 4.02 (t, 2H), 6.56-6.72 (m, 4H), 6.74 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.98 (d,
2H), 7.06 (d, 1H).

実施例177

6-{2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル](2-ヒ
20 ドロキシエチル)アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-
テトラヒドロナフタレン-2-オール



2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] {5- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]

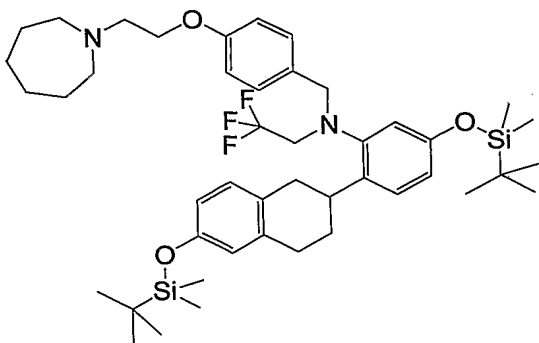
5 フェニル} アミノ} エタノール 240 mg から、上記実施例 173 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 105 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.50-1.68 (m, 10H), 2.44-2.57 (m, 2H), 2.64-2.78 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.25-3.52 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.46-6.53 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.76-6.80 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (d, 2H).

ESI-Mass; 531 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 178

15 [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] {5- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] フェニル} (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミン



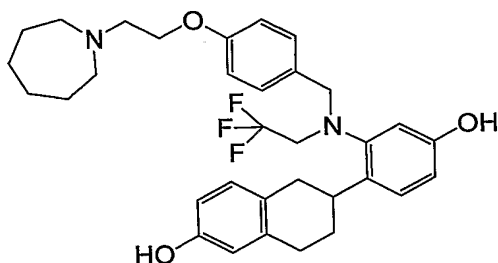
[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]{5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]フェニル}アミン 350 mg、無水トリフルオロ酢酸 1 ml およびピリジン 1 ml の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、ボラン-硫化メチル錯体 0.25 ml を加え5時間加熱還流した後、氷水、ジエチルエーテルおよび濃塩酸 0.5 ml を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル系)で精製し、標題化合物を 130 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃); δ (ppm) 0.18 (s, 6H), 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 1.55-1.78 (m, 10H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.50-2.71 (m, 2H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.42 (t, 2H), 6.59-6.63 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.04-7.10 (m, 3H).

20

实施例 179

6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



5 [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] { 5 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - [6 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] フェニル } (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミン 1 3 0 m g から、上記実施例 1 7 3 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 6 3 m g 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.49-1.71 (m, 12H), 2.31-2.90 (m, 8H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.61-3.73 (m, 2H), 3.94-4.10 (m, 4H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.69-6.84 (m, 4H), 7.00-7.08 (m, 3H), 8.99 (brs, 1H), 9.20 (brs, 1H).

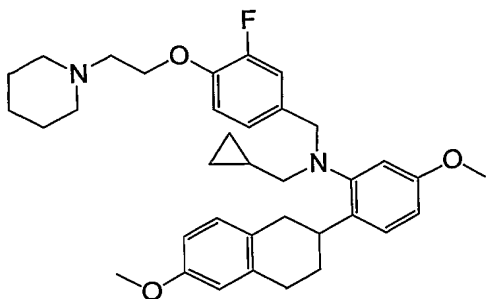
ESI-Mass; 569 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

15

実施例 1 8 0

シクロプロピルメチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] [5 - メトキシ - 2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) フェニル] アミン

371



[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]

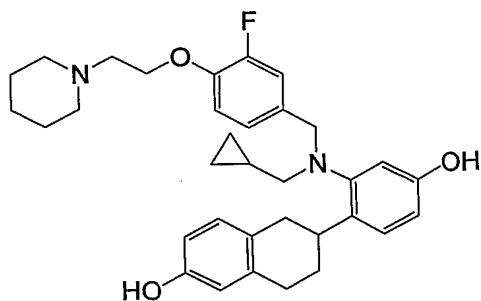
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 450 mg と、塩化シクロプロパンカ

5 ルボニル 0.47 ml から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 430 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.06--0.02 (m, 2H), 0.34-0.39 (m, 2H),
 0.78-0.85 (m, 1H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 4H), 1.76-1.83 (m,
 2H), 2.47-2.55 (m, 4H), 2.68-2.81 (m, 6H), 2.85-3.01 (m, 2H), 3.69-3.78
 10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.67-6.73
 (m, 3H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.14 (d,
 1H).

実施例 181

15 6-{2-{シクロプロピルメチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



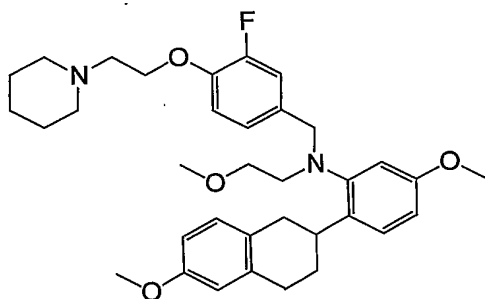
シクロプロピルメチル [3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル] [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 230 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 180 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.01 (d, 2H), 0.40 (d, 2H), 0.77-0.89 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.60-1.81 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 4H), 2.55-2.75 (m, 6H), 2.81-2.89 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.55-6.60 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 9.07 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H).

10

実施例 182

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル] (2-メトキシエチル) [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン



15

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル] [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 450 mg と、塩化メトキシアセチル 0.48 ml から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 400 mg 得た。

20

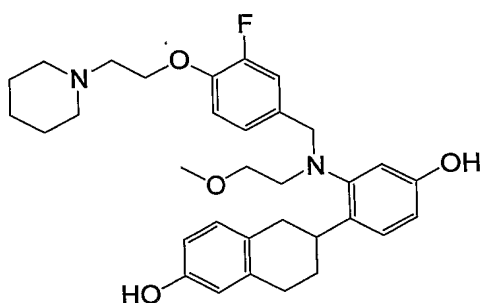
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41-1.48 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 4H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.78 (t, 2H),

2.84-3.00 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.68-6.72 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.14 (d, 1H).

5

実施例 183

6- {2- { [3-フルオロ-4- (2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) ベンジル] (2-メトキシエチル) アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

[3-フルオロ-4- (2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) ベンジル] (2-メトキシエチル) [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]アミン 200 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 100 mg 得た。

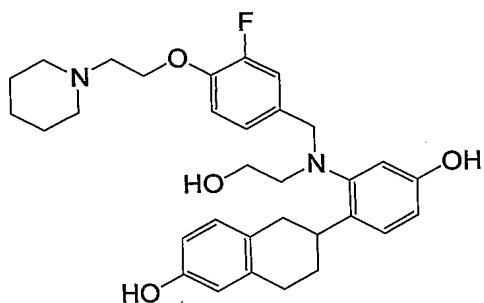
15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 4H), 1.51-1.71 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 4H), 2.46-2.65 (m, 4H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.45-6.52 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.88-7.04 (m, 4H), 8.98 (brs, 1H), 9.11 (brs, 1H).

20

実施例 184

6- {2- [[3-フルオロ-4- (2-ピペリジニン-1-イルエトキシ) ベ

ンジル] (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 4-ヒドロキシフェニル} - 5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]

- 5 (2-メトキシエチル) [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 250 mg から、
下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 78 mg 得た。

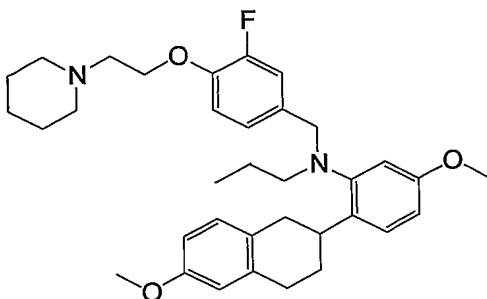
- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.30-1.38 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H),
1.52-1.70 (m, 2H), 2.33-2.56 (m, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H),
10 2.88 (t, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.00-4.12 (m, 4H), 4.42
(t, 1H), 6.45-6.51 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.89 (d, 1H),
6.95-7.04 (m, 3H), 8.99 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H).

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

15 実施例 185

[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-
メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] プロピルアミン

375



[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]

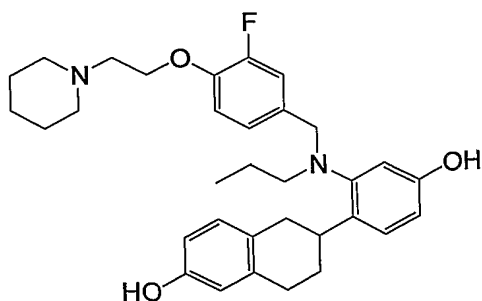
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 450 mg と、無水プロピオン酸 0.

5 67 ml から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 370 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.79 (t, 3H), 1.34-1.48 (m, 4H),
1.56-1.64 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.46-2.55 (m, 4H), 2.70-2.81 (m,
6H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H),
10 3.93 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.67-6.72 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.81 (t,
1H), 6.88 (d, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.14 (d, 1H).

実施例 186

6 - {2 - {[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベン
15 ンジル]プロピルアミノ} - 4-ヒドロキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-
テトラヒドロナフタレン-2-オール



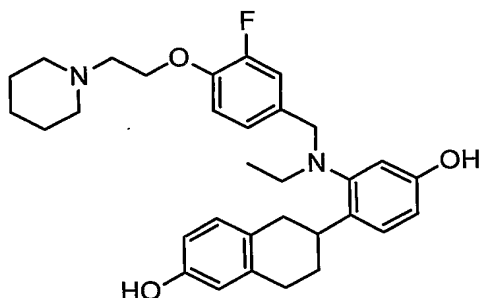
[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]

[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]プロピルアミン 370 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 230 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.74 (t, 3H), 1.25-1.71 (m, 10H),
 5 2.30-2.64 (m, 8H), 2.72 (t, 4H), 3.40-3.51 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.06
 (t, 2H), 6.45-6.50 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86-7.04 (m,
 4H), 8.99 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H).

実施例 187

10 6-{2-{エチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-
 テトラヒドロナフタレン-2-オール



エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 15 ドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンと、3-フルオロ-4-(2-
 ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、実施例 152 の合
 成法に準じて合成した、エチル[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-
 イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 276 mg
 20 から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 242 mg
 得た。

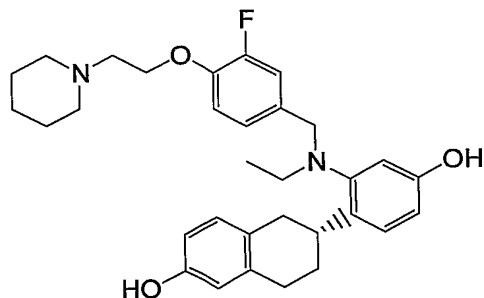
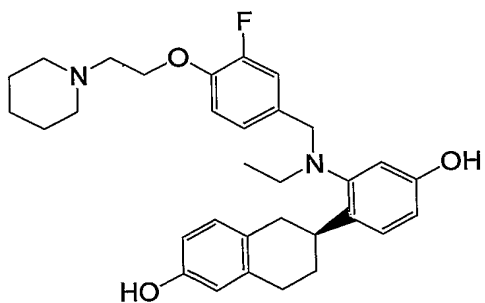
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.29-1.37 (m, 2H),

1.41-1.49 (m, 4H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.82 (q, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.88 (dd, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89-7.03 (m, 4H), 8.99 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

5 ESI-Mass; 519 $[M^+ + H]$

実施例 188

(S) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オールおよび (R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



15

ラセミ体の 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール 1.0 g を、キラルカラ

ム（ダイセル化学）を用いた高速液体クロマトグラフィーで光学分割し、保持時間の短い（S）-6- {2- {エチル [3-フルオロ-4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 350 mg および
 5 保持時間の長い（R）-6- {2- {エチル [3-フルオロ-4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 350 mg を得た。

10 （S）-6- {2- {エチル [3-フルオロ-4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

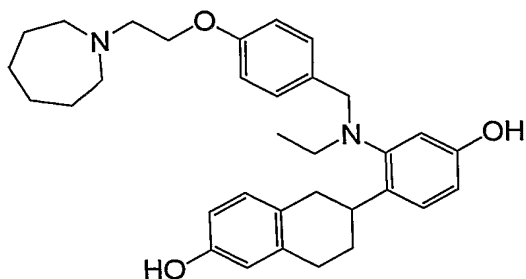
保持時間：15.7分

15 （R）-6- {2- {エチル [3-フルオロ-4-（2-ピペリジン-1-イルエトキシ）ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

保持時間：18.0分

実施例 189

20 6- {2- {[4-（2-アゼパン-1-イルエトキシ）ベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 400 mg と、塩化4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンゾイル塩酸塩 530 mg から、上記実施例 187 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 390 mg 得た。

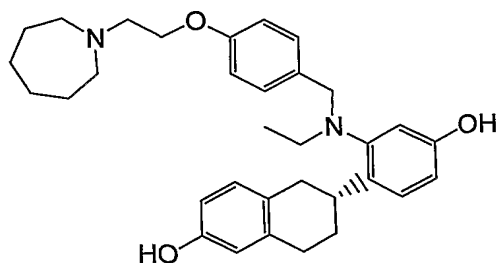
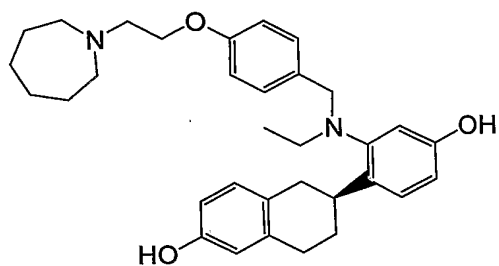
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.45-1.70 (m, 10H), 2.41-2.58 (m, 2H), 2.60-2.85 (m, 10H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.45-6.50 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.74-6.80 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 8.99 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H).

ESI-Mass; 515 [M^+H]

10

実施例 190

- (S) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル]
エチルアミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒド
ロナフタレン - 2 - オールおよび (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン
15 - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - ヒドロキシフェニル }
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



上記実施例 188 に準じ、ラセミ体の 6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 2.0 g から、保持時間の短い (S) -6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 600 mg および保持時間の長い (R) -6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 750 mg を得た。

- 10 (S) -6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール
保持時間: 13.9 分

$$[\alpha]_D -27.0^\circ \quad (c=1.01, \text{メタノール})$$

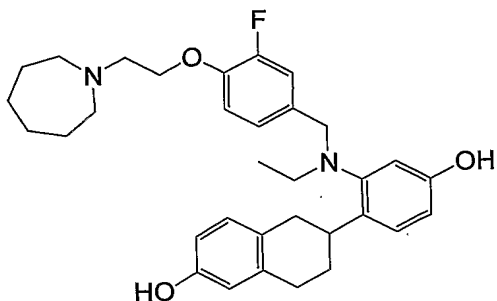
15

- (R) -6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール
保持時間: 15.7 分

20 $[\alpha]_D +26.3^\circ \quad (c=1.01, \text{メタノール})$

実施例 191

- 6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) -3-フルオロベン
ジル] エチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テト
25 ラヒドロナフタレン-2-オール

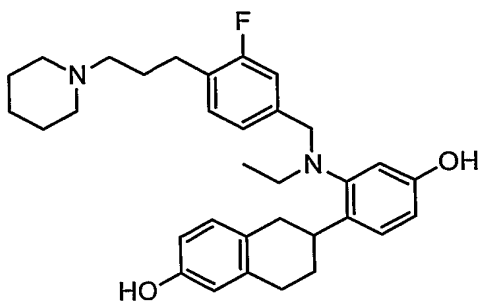


エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 400 mg と、4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)-3-フルオロベンゾイル塩酸塩 560 mg から、上記実施例 187 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 340 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.45–1.71 (m, 10H), 2.45–2.60 (m, 2H), 2.64 (t, 4H), 2.70–2.75 (m, 2H), 2.81 (t, 4H), 3.39–3.50 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.45–6.50 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88–7.04 (m, 4H), 8.99 (brs, 1H), 9.09 (brs, 1H).
ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

实施例 192

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (3-ピペリジン-1-イルプロ
15 ピル) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-
テトラヒドロナフタレン-2-オール



エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒ

ドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと、3-フルオロ-4-(3-ピペリジニ-1-イルプロピル) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例152の合成法に準じて合成した、エチル [3-フルオロ-4-(3-ピペリジニ-1-イルプロピル) ベンジル] [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 377 mg から、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を 320 mg 得た。

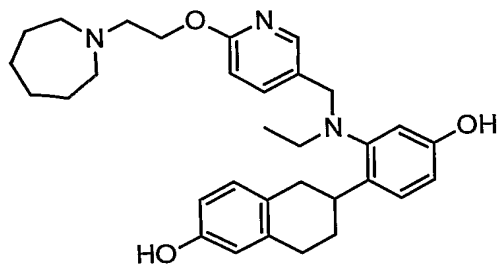
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 3H), 2.18 (t, 2H), 2.18-2.30 (m, 4H), 2.50-2.61 (m, 4H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.93 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

ESI-Mass; 517 [M⁺+H]

15

実施例193

6-{2-{[6-(2-アゼパニ-1-イルエトキシ) ピリジニ-3-イルメチル] エチルアミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



20

エチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと、6-(2-アゼパニ-1

ーイルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成した、[6-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ピリジン-3-イルメチル]エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン 2 8 7 m g から、上記

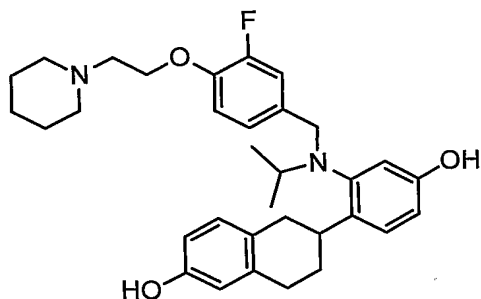
5 実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2 3 0 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.39-1.68 (m, 10H), 2.35-2.53 (m, 2H), 2.63 (t, 4H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.83 (q, 2H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.88 (dd, 2H), 4.23 (t, 2H), 6.45-6.52 (m, 3H), 6.61-6.65 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

ESI-Mass; 516 [M^+H]

実施例 1 9 4

6-{2-{[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]イソプロピルアミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



イソプロピル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンと、3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]イソプロピル[5-メトキシ-2-(6-メ

トキシシー 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル]
アミン 402 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化
合物を 262 mg 得た。

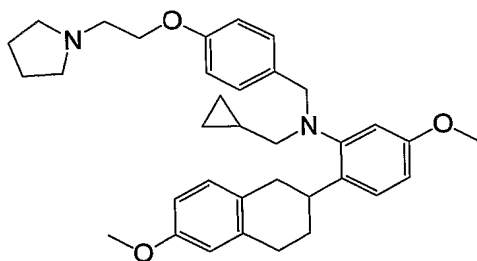
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.03 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.29-1.37
(m, 2H), 1.40-1.50 (m, 5H), 1.54-1.70 (m, 1H), 2.32-2.55 (m, 6H), 2.59
(t, 2H), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.07 (hept, 1H), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.93-4.05
(m, 4H), 6.41 (dd, 1H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.77 (d, 1H),
6.87 (d, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 9.00 (s, 2H).

ESI-Mass; 533 [M⁺+H]

10

実施例 195

シクロプロピルメチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3,
4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4-(2-ピロリジン
-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン



15

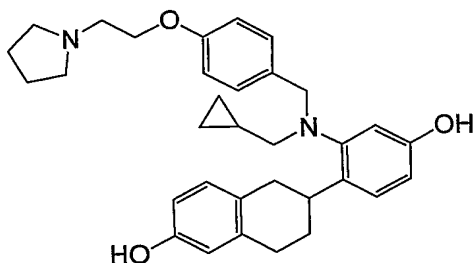
4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 815 mg を
トルエン 5 ml に懸濁し、塩化チオニル 5 ml を加え、85℃で40分間攪
拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣をテトラヒドロフラン 15 ml に
溶解し、5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド
20 ロナフタレン-2-イル) フェニルアミン 567 mg、N, N-ジイソプロ
ピルエチルアミン 2.1 g を順次加え、70℃で30分間攪拌した。酢酸エ
チルで抽出後、2N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無

- 水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。水素化リチウムアルミニウム 380 mg をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アルミニウム 1.33 g を加えて得た懸濁液に、前記の残渣のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を滴下した。反応液をテトラヒドロフランで希釈し、濃アンモニア水を加えて得た懸濁液をろ過し、ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ過した。ろ液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.0 g を加え、氷冷下、塩化シクロプロパンカルボニル 627 mg を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、シクロプロパンカルボン酸 [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル] - [4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミドの粗生成物全量から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 877 mg 得た。
- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.04-0.04 (m, 2H), 0.35-0.43 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 6H), 2.53-2.90 (m, 10H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 6.60-6.68 (m, 3H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H).

20

実施例 196

6- {2- {シクロプロピルメチル [4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



シクロプロピルメチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン 877mg から、上記実施例 111

5 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 568 mg 得た。

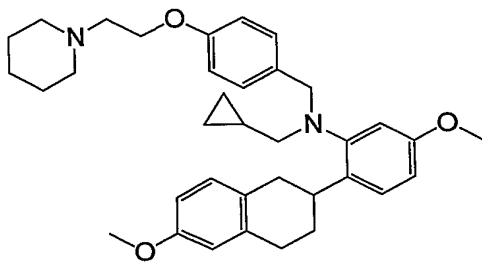
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.04-0.04 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 6H), 2.63-2.80 (m, 8H), 2.94-2.98 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.08-4.14 (m, 4H), 6.72-6.90 (m, 6H), 7.02 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 3H).

10 ESI-Mass; 513 $[M^+ + H]$

实施例 197

シクロプロピルメチル [5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル] [4-(2-ピペリジン

15 -1-イルエトキシ) ベンジル] アミン



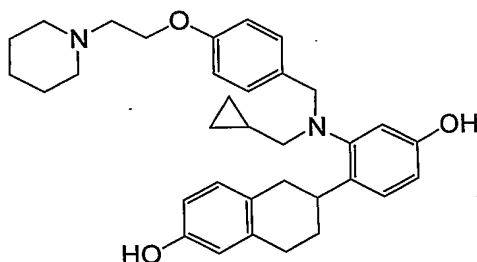
5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル)フェニルアミン567mgと、4-(2-ピペリジン-

1-イソエトキシ)安息香酸塩酸塩 857 mg から、上記実施例 195 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 888 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.04-0.04 (m, 2H), 0.38-0.44 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.70-2.84 (m, 6H), 2.88-3.06 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 4H), 6.72-6.86 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H).

実施例 198

6- {2- {シクロプロピルメチル [4- (2-ピペリジン-1-イソエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



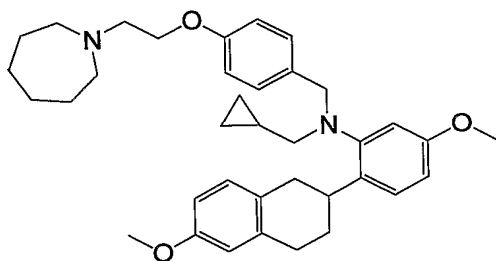
シクロプロピルメチル [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] [4- (2-ピペリジン-1-イソエトキシ) ベンジル] アミン 888 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 707 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.04-0.06 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 6H), 2.60-2.78 (m, 8H), 2.82-2.96 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 6.62-6.70 (m, 3H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H).

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

実施例 199

5 [4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]シクロプロピルメチル
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナ
フタレン-2-イル)フェニル]アミン

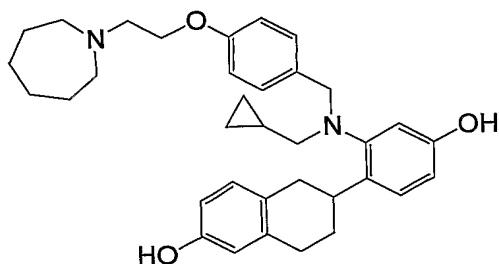


10 5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル)フェニルアミン 567 mg と、4-(2-アゼパン-1
-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩 899 mg から、上記実施例 195 の合成
法に準じて合成し、標題化合物を 863 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) -0.04-0.04 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 2H),
0.82-0.88 (m, 1H), 1.60-1.76 (m, 10H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.74-2.86 (m,
6H), 2.94-3.02 (m, 4H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
15 4.04-4.14 (m, 4H), 6.72-6.86 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (d, 1H),
7.14-7.22 (m, 3H).

実施例 200

20 6-{2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]シクロプロ
ピルメチルアミノ}-4-ヒドロキシフェニル}-5,6,7,8-テト
ラヒドロナフタレン-2-オール



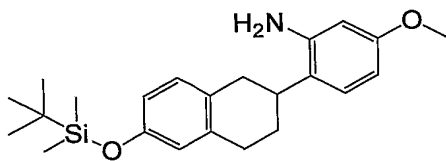
5 [4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]シクロプロピルメチル
[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナ
フタレン-2-イル)フェニル]アミン 863mg から、上記実施例 111
の合成法に準じて合成し、標題化合物を 472mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) -0.06-0.00 (m, 2H), 0.31-0.38 (m, 2H),
0.74-0.84 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 10H), 2.52-3.00 (m, 12H), 3.63-3.73 (m,
1H), 4.00-4.10 (m, 4H), 6.56-6.63 (m, 3H), 6.70-6.77 (m, 3H), 6.89 (d,
1H), 7.06 (d, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H).

10 ESI-Mass; 541 [M^+H]

実施例 201

2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-
テトラヒドロナフタレン-2-イル]-5-メトキシフェニルアミン



15

6-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒ
ドロナフタレン-2-オール 850mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1
0ml に溶解し、イミダゾール 500mg、塩化 tert-ブチルジメチル
シリル 480mg を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、

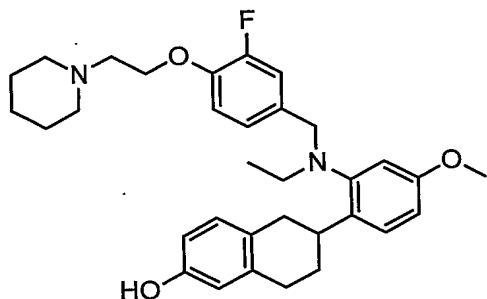
20 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧

留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 805mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.19 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.83-1.97 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.82-2.93 (m, 3H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.71 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.29 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.59-6.63 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.03 (d, 1H).

実施例 202

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニルアミンと、塩化3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンゾイル塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、{2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン 480mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、{2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1

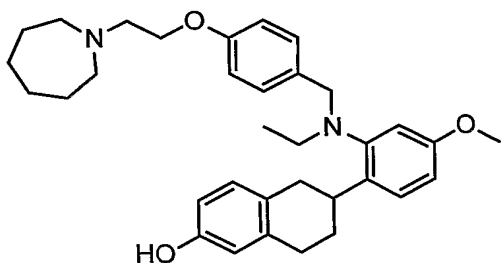
ーイルエトキシ) ベンジル] アミンを 405 mg 得た。この化合物 403 mg を用い、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 293 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H),
 5 1.40-1.50 (m, 4H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 4H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 9.01 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 533 [M^+H]

実施例 203

6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルア
 ミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレ
 15 ン - 2 - オール



2 - [6 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1, 2, 3, 4
 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 5 - メトキシフェニルアミンと、
 塩化 4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンゾイル塩酸塩から、上記
 20 実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエ
 トキシ) ベンジル] { 2 - [6 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ)
 - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 5 - メトキシフ

エニル} アミン 448mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、
 [4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]{2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]-5-メトキシフェニル}エチルアミンを 392mg 得た。

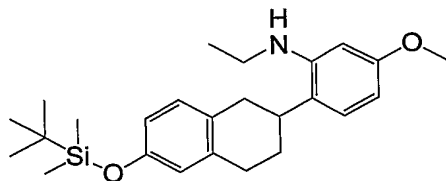
- 5 この化合物 390mg を用い、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、
 標題化合物を 254mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.46-1.59 (m, 9H),
 1.60-1.72 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 4H), 2.66-2.78 (m,
 2H), 2.78 (t, 2H), 2.85 (q, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.92
 10 (dd, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.74-6.81 (m,
 4H), 7.07 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 204

- 15 {2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-
 テトラヒドロナフタレン-2-イル]-5-メトキシフェニル}エチルア
 ミン



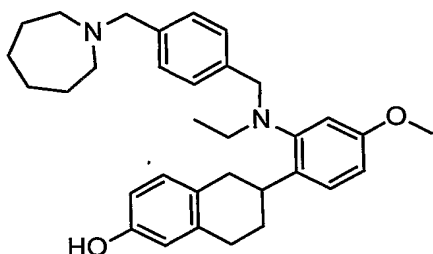
- 2-[6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1,2,3,4-
 20 テトラヒドロナフタレン-2-イル]-5-メトキシフェニルアミン 66
 3mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 490
 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.19 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.27 (t, 3H),
 1.87-1.98 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.67-3.00 (m, 5H), 3.17 (q, 2H),

3.63 (brs, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.24 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (d, 1H).

実施例 205

- 5 6- {2- [(4-アゼパン-1-イルメチルベンジル) エチルアミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



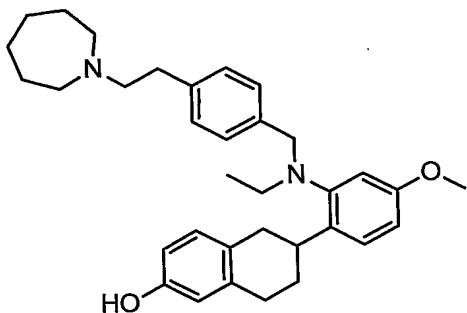
- 10 {2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} エチルアミンと、4-アゼパン-1-イルメチル安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、(4-アゼパン-1-イルメチルベンジ
15 ル) {2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} エチルアミン 67 mg から、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 48 mg 得た。

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.88 (t, 3H), 1.48-1.55 (m, 9H), 1.58-1.71 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 6H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.97 (dd, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.65
20 (dd, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 5H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

実施例 206

6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエチル) ベンジル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



5 {2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} エチルアミンと、4- (2-アゼパン-1-イルエチル) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、4- (2-アゼパン-1-イルエチル) ベンジル] {2- [6- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} エチルアミン 59 mg から、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 38 mg 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.46-1.58 (m, 9H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 10H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.95 (dd, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

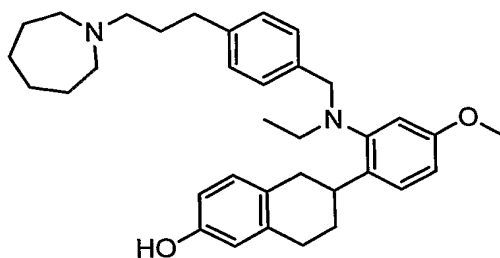
ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

20

実施例 207

6- {2- {[4- (3-アゼパン-1-イルプロピル) ベンジル] エチルア

ミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



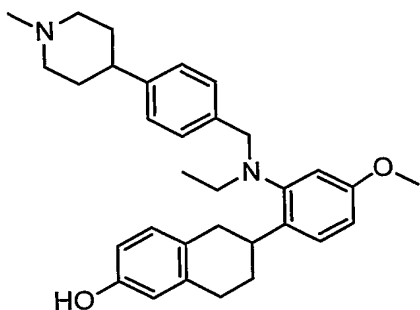
{ 2 - [6 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 5-メトキシフェニル } エチル
 アミンと、 4 - (3-アゼパン-1-イルプロピル) 安息香酸塩酸塩から、
 上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4 - (3-アゼパン-1-イ
 ルプロピル) ベンジル] { 2 - [6 - (tert-ブチルジメチルシリルオキ
 シ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 5-メトキ
 シフェニル } エチルアミン 60 mg から、下記実施例 325 の合成法に準じ
 て合成し、標題化合物を 37 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.46-1.72 (m, 12H),
 2.31-2.39 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 8H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.87 (q, 2H),
 3.45-3.54 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.64
 (dd, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.11 (d, 1H),
 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

実施例 208

6 - { 2 - { エチル [4 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンジル]
 アミノ } - 4-メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
 レン-2-オール



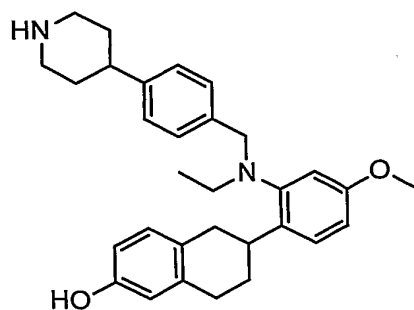
5 ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 100mg と、4-(4-カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 120mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 37mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.45-1.70 (m, 6H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.80-2.89 (m, 4H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.70 (s, 3H),
 10 3.95 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 5H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

実施例 209

15 6-{2-[エチル(4-ピペリジン-4-イルベンジル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



4- (4-カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 120 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド(触媒量)、塩化オキサリル 0.04 ml を順次加え、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得た、4- (4-クロロカルボニルフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 120 mg を1, 4-ジオキサン 3 ml に溶解し、ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 100 mg、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.15 ml を順次加え、80℃で10分間攪拌した。水を加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、4- {4- {2- [6- (2, 2-ジメチルプロピオニルオキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] -5-メトキシフェニル} エチルカルバモイル} フェニル} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを 172 mg 得た。この化合物 90 mg をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.1 ml を加え、室温で2時間攪拌した。テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、ピバリン酸 6- {2- [エチル- (4-ピペリジン-4-イルベンゾイル) アミノ] -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 77 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 35 mg 得た。

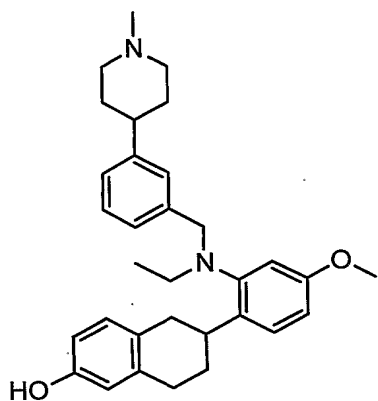
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.38-1.53 (m, 3H), 1.56-1.72 (m, 3H), 2.42-2.58 (m, 5H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (dd, 2H),

6.46–6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76–6.81 (m, 2H), 7.04–7.13 (m, 5H),
8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 471 [M⁺+H]

5 実施例 210

6 – { 2 – { エチル [3 – (1 – メチルピペリジーン – 4 – イル) ベンジル]
アミノ } – 4 – メトキシフェニル } – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタ
レン – 2 – オール



- 10 ピパリン酸 6 – (2 – エチルアミノ – 4 – メトキシフェニル) – 5, 6,
7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 80 mg と、4 – (3 –
カルボキシフェニル) ピペリジーン – 1 – カルボン酸 tert – ブチルエ
ステル 100 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化
合物を 39 mg 得た。

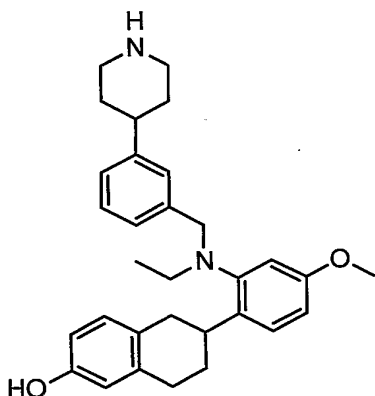
- 15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.22–1.58 (m, 4H),
1.60–1.78 (m, 2H), 1.81–1.89 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.21–2.29 (m, 1H),
2.56–2.61 (m, 2H), 2.70–2.80 (m, 4H), 2.87 (q, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H),
3.69 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 6.45–6.50 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76 (d,
1H), 6.79 (d, 1H), 7.00–7.16 (m, 5H), 8.97 (s, 1H).

- 20 ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

実施例 2 1 1

6- {2- [エチル (3-ピペリジン-4-イルベンジル) アミノ] -4-
メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オー

5 ル



ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6,
7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 80 mg と、4-(3-
カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
10 ステル 100 mg から、上記実施例 209 の合成法に準じて合成し、標題化
合物を 25 mg 得た。

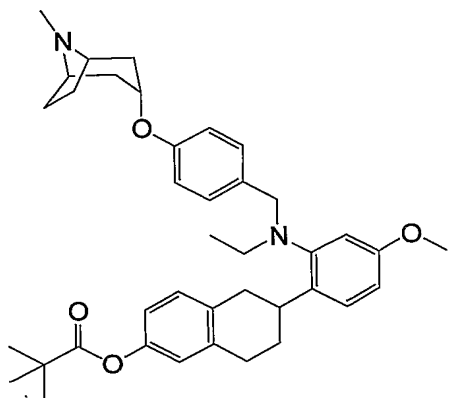
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.22-1.36 (m, 2H),
1.45-1.55 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.55-2.61 (m,
2H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.70 (s,
15 3H), 3.97 (s, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.79
(d, 1H), 6.98-7.16 (m, 5H), 8.99 (brs, 1H).

ESI-Mass; 471 [M⁺+H]

実施例 2 1 2

20 ピバリン酸 6-{2-{エチル[4-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.

2. 1] オクター 3-イルオキシ) ベンジル] アミノ} -4-メトキシフェ
ニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



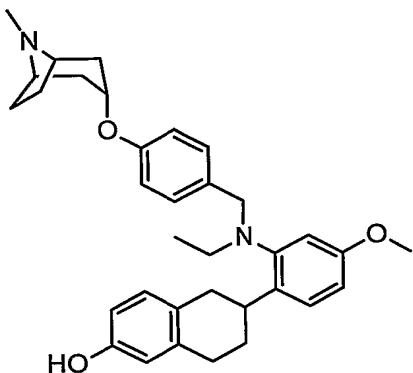
窒素雰囲気下、ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-4-メトキシフェ
5 ニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 6
5 mg および 4- (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクター
3-イルオキシ) ベンズアルデヒド 65 mg を 1, 2-ジクロロエタン 2 mL
1 に溶解し、酢酸 0.07 mL、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 1
20 mg を順次加え、室温で一晩時間攪拌した。テトラヒドロフラン、アン
10 モニア水を順次加え攪拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、
標題化合物を 58 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.92 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.64-1.82
15 (m, 2H), 1.89-2.12 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.81-2.96
(m, 4H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.92 (s,
2H), 4.46 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.75-6.81 (m, 3H), 7.01
(d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.12 (d, 1H).

ESI-Mass; 611 [M⁺+H]

実施例 2 1 3

6 - { 2 - { エチル [4 - (8 - メチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクター 3 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } -
 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



5

ピバリン酸 6 - { 2 - { エチル [4 - (8 - メチル - 8 - アザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクター 3 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキ
 シフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エス
 テル 19 mg をエタノール 1 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0 .
 10 2 ml を加え、60℃で1.5時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、酢酸エチ
 ルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢
 酸エチル - メタノール系）で精製し、標題化合物を 12 mg 得た。

別法として、ピバリン酸 6 - { 2 - { エチル [4 - (8 - メチル - 8 -
 15 アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクター 3 - イルオキシ) ベンジル] アミノ }
 - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
 - イル エステル 56 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、
 標題化合物を 43 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.47-1.55 (m, 1H),
 20 1.60-1.72 (m, 3H), 1.84-1.98 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 2H),
 2.67-2.74 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H),

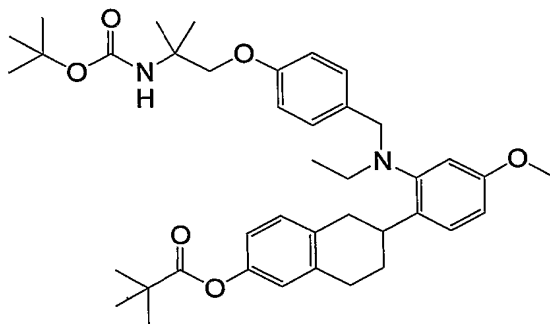
3.70 (s, 3H), 3.90 (dd, 2H), 4.46 (t, 1H), 6.46–6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.75–6.80 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 527 $[M^+H]$

5

実施例 2 1 4

ピバリン酸 6- { 2- { [4- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ } -4-メトキシフェニル } -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



10

ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 58 mg と、tert-ブチル [2- (4-ホルミルフェノキシ) -1, 1-ジメチルエチル] カルバメート 222 mg から、上記実施例 2 1 2 の合成法に準じて合成し、

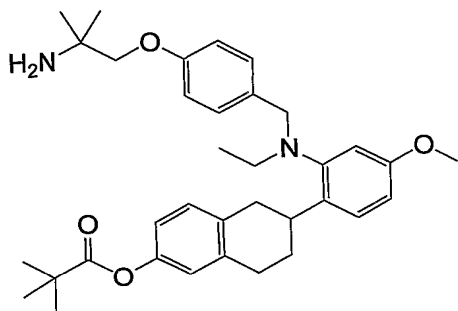
15 標題化合物を 92 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 0.92 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.39 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.73–1.79 (m, 2H), 2.70–2.75 (m, 2H), 2.85–2.95 (m, 4H), 3.64–3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.75–6.82 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.12

20 (d, 1H).

実施例 2 1 5

ピバリン酸 6- {2- { [4- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル



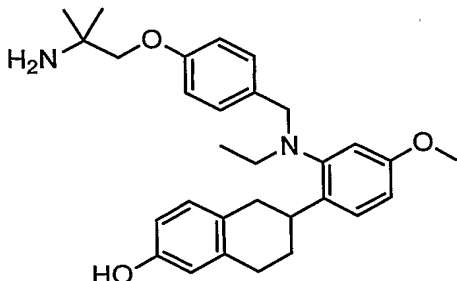
ピバリン酸 6- {2- { [4- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 90 mg をジクロロメタン 1.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.2 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。テトラヒドロフラン、アンモニア水を順次加えて中和し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）で精製し、標題化合物を 72 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.74-6.82 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.12 (d, 1H).

20 実施例 2 1 6

6- {2- { [4- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ

レン-2-オール



ピバリン酸 6- {2- { [4- (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ } -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テト

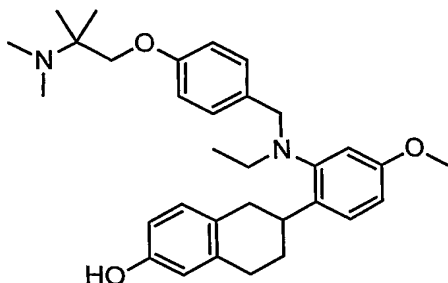
- 5 ラヒドロナフタレン-2-イル エステル 35 mg から、上記実施例 213 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 22 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.54-1.74 (m, 2H), 2.48-2.62 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H),
 10 6.64 (dd, 1H), 6.75-6.81 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 475 [M^+H]

実施例 217

- 15 6- {2- { [4- (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ } -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



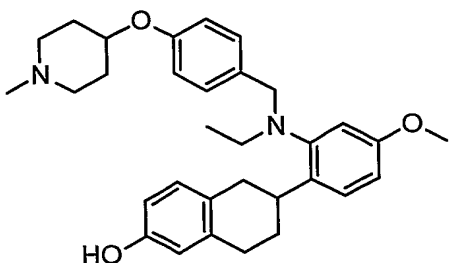
ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、4-(2-ジメ
 チルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンズアルデヒドから、上記実施例 2
 12 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 6-{2-{[4-(2-ジメ
 5 チルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ}-4-メト
 キシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エ
 ステル 73 mg をテトラヒドロフラン 1.5 ml に溶解し、水素化リチウム
 アルミニウム 20 mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。テトラヒドロフ
 ラン、アンモニア水を順次加えて攪拌後、セライトろ過して得た残渣を、N
 10 Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精
 製し、標題化合物を 45 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.53-1.61
 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.45-2.61 (m, 2H), 2.71-2.78
 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 2H),
 15 3.92 (s, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.74-6.81 (m, 4H), 7.07
 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

実施例 218

20 6-{2-{エチル[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) ベン
 ジル] アミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 ナフタレン-2-オール



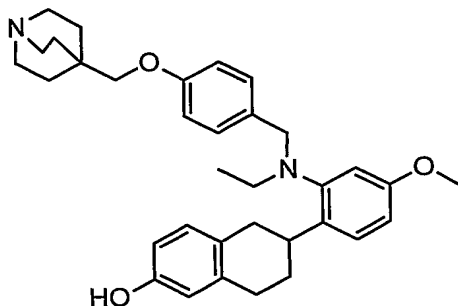
ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、4-(1-メチ
 ルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒドから、上記実施例 212
 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 6-{2-{エチル[4-(1-
 メチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンジル] アミノ}-4-メトキシフ
 ェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
 70mg から、上記実施例 217 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3
 7mg 得た。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.50-1.72 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 5H), 2.46-2.61 (m, 4H), 2.68-2.75 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.91 (dd, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.74-6.80 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

15 ESI-Mass; 502 [M⁺+H]

实施例 219

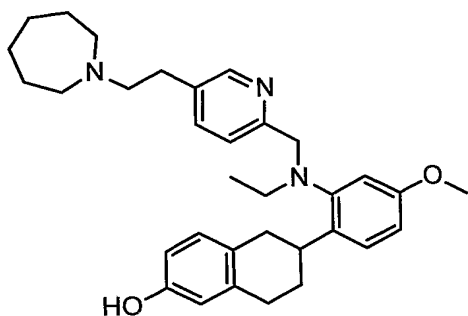
6- {2- {[4- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ-4-イルメト
キシ) ベンジル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7,
20 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール.



- 5 ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルと、4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-4-イルメトキシ)ベンズアルデヒドから、
 上記実施例 2 1 2 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 6-{2-[[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクター-4-イルメトキシ)ベンジル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
 ナフタレン-2-イル エステル 3 0 m g から、上記実施例 2 1 7 の合成法
 に準じて合成し、標題化合物を 1 8 m g 得た。
- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.40 (t, 6H), 1.57-1.74 (m, 2H), 2.44-2.60 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 8H), 2.85 (q, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.72-6.80 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).
- 15 ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

実施例 2 2 0

- 6-{2-[[5-(2-アゼパン-1-イルエチル)ピリジン-2-イルメ
 チル]エチルアミノ}-4-メトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラ
 20 ヒドロナフタレン-2-オール



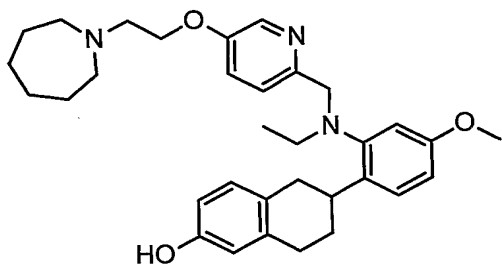
1 - [2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) エチル] アゼパン 400 mg から、上記製造例 51 の合成法に準じて合成した、5 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) ピリジン - 2 - カルボン酸リチウムの粗生成物全量に、塩
 5 化チオニル 8 ml を加え、90℃で30分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、塩化 5 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) ピリジン - 2 - カルボニル塩酸塩 640 mg を得た。この化合物 320 mg と、ピバリン酸 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
 10 ナフタレン - 2 - イル エステル 40 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.45-1.76 (m, 10H), 2.55-2.78 (m, 12H), 2.92 (q, 2H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.09 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

15 ESI-Mass; 514 [M^+H]

実施例 221

6 - {2 - {[5 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ピリジン - 2 - イルメチル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テト
 20 ラヒドロナフタレン - 2 - オール



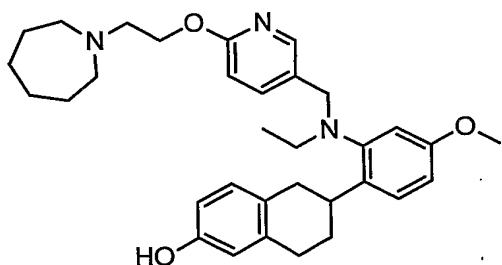
5 ピパリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 40 mg と、5-(2-アゼパネ-1-イルエトキシ) ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム 120 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 28 mg 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.48-1.77 (m, 10H), 2.48-2.68 (m, 6H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.92 (q, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.04 (t, 2H), 4.06 (s, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 530 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 222

15 6-{2-[[6-(2-アゼパネ-1-イルエトキシ) ピリジン-3-イルメチル] エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



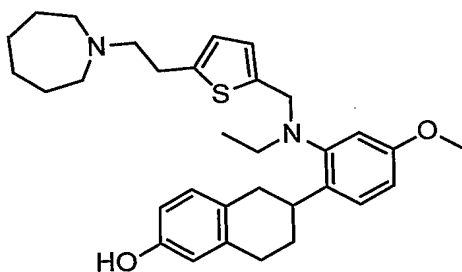
ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 40 mg と、6-(2-アゼパネ-1-イルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩 120 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 23 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.42-1.58 (m, 9H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.62-2.68 (m, 4H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (dd, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.47-6.52 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI-Mass; 530 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 223

- 15 6-{2-[[5-(2-アゼパネ-1-イルエチル) チオフェン-2-イルメチル] エチルアミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



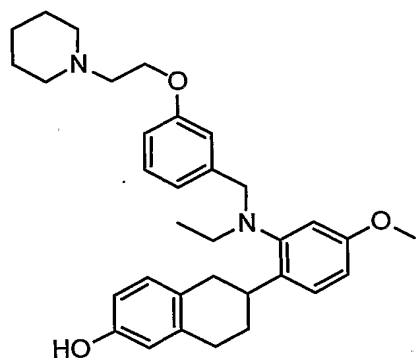
- 20 ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 40 mg と、5-(2-アゼパネ-1-イルエチル) チオフェン-2-カルボン酸リチウム 110 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 47 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.46-1.57 (m, 8H), 1.65-1.79 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 8H), 2.70-2.85 (m, 4H), 2.90 (q, 2H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.09 (dd, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 519 [M⁺+H]

实施例 224

6- {2- {エチル [3- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
10 アミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
レン-2-オール



15 ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6,
 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 60 mg と、3-(2-
 -ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 85 mg より、上記実施
 例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 70 mg 得た。

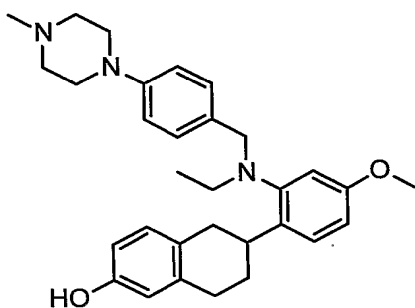
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 4H), 1.59-1.78 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.76-6.82 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.15 (d, 1H),

9.00 (s, 1H).

ESI-Mass; 515 $[M^+H]$

実施例 2 2 5

- 5 6 - { 2 - { エチル [4 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イル) ベンジル]
アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ
レン - 2 - オール



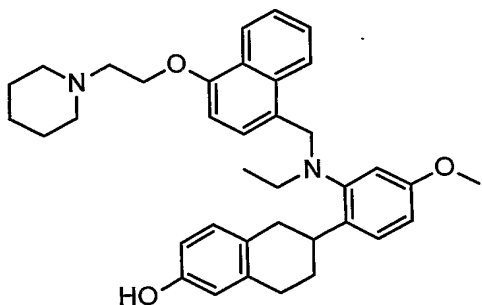
- ピバリン酸 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6,
10 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステルと、4 - (4 - メチ
ルピペラジーン - 1 - イル) ベンズアルデヒドから、上記実施例 2 1 2 の合成
法に準じて合成した、ピバリン酸 6 - { 2 - { エチル [4 - (4 - メチル
ピペラジーン - 1 - イル) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5,
6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 7 1 m g から、
15 上記実施例 2 1 3 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 5 0 m g 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.54-1.74 (m, 2H), 2.19
(s, 3H), 2.41 (t, 4H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.85 (q,
2H), 3.05 (t, 4H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (dd, 2H),
6.47-6.52 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.76-6.82 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 7.13
20 (d, 1H), 9.01 (s, 1H).

ESI-Mass; 486 $[M^+H]$

実施例 2 2 6

6- {2- {エチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ナフタレン-1-イルメチル] アミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



5

ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 60 mg と、4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ナフタレン-1-カルボン酸塩酸塩 100 mg から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 7 8

10 mg 得た。

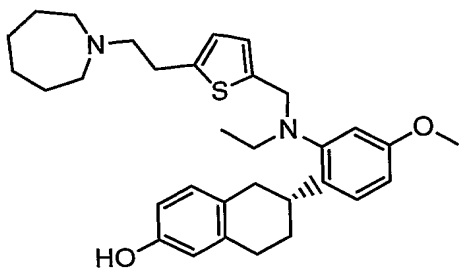
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.93 (t, 3H), 1.32-1.55 (m, 8H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.40-2.58 (m, 6H), 2.78 (t, 2H), 2.94 (q, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.93 (s, 1H).

15

ESI-Mass; 565 [M^+H]

実施例 2 2 7

20 (R)-6- {2- {[5- (2-アゼパン-1-イルエチル) チオフェン-2-イルメチル] エチルアミノ} -4-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

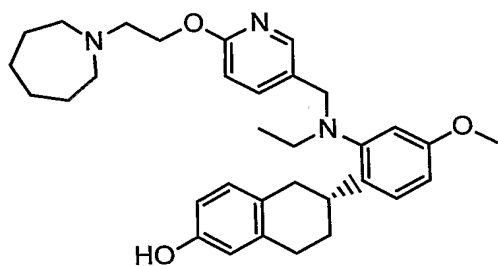


- 5 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 30 mg と、5 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) チオフェン - 2 - カルボン酸リチウム 60 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 29 mg 得た。

ESI-Mass; 519 $[M^+ + H]$

実施例 228

- 10 (R) - 6 - {2 - {[6 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ピリジン - 3 - イルメチル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

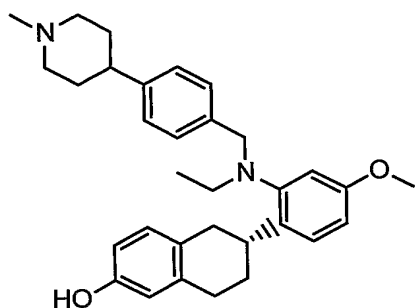


- 15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 30 mg と、6 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩 60 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 34 mg 得た。

ESI-Mass; 530 $[M^+ + H]$

実施例 229

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベ
5 ンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒド
ロナフタレン - 2 - オール

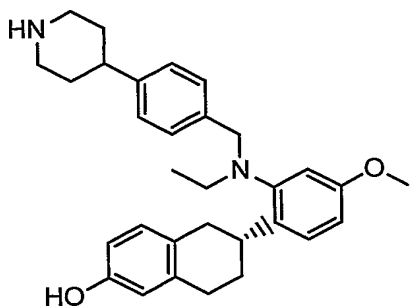


ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 100 m
10 g と、4 - (4 - カルボキシフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e
r t - ブチルエステル 250 m g から、下記実施例 337 の合成法に準じて
合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 32 m g 得た。

ESI-Mass; 485 $[M^+ + H]$

15 実施例 230

(R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ピペリジン - 4 - イルベンジル) アミノ]
- 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2
- オール



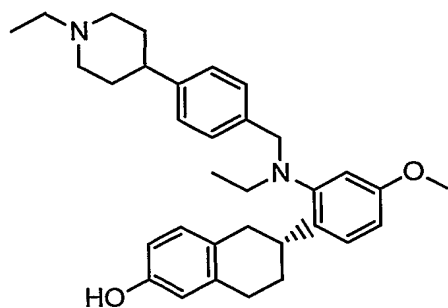
(R) - 4 - { 4 - { { 2 - [6 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 5 - メトキシフェニル } , エチルカルバモイル } フェニル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 t

- 5 e r t - ブチルエステル 112 mg から、上記実施例 215 の合成法に準じて合成し、ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル - (4 - ピペリジン - 4 - イルベンゾイル) アミノ] - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステルを 70 mg 得た。この化合物 35 mg を用い、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、LC-MS
- 10 で精製して、標題化合物を 36 mg 得た。

ESI-Mass; 471 [M⁺+H]

実施例 231

- (R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール
- 15



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ピペリジン - 4 - イルベ

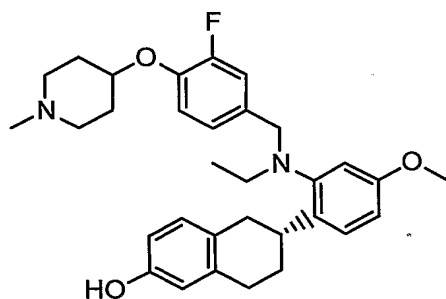
ンゾイル) アミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 35 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 36 mg 得た。

ESI-Mass; 499 $[M^+H]$

5

実施例 232

(R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



10

ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンズアルデヒド 55 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7.7 mg 得た。

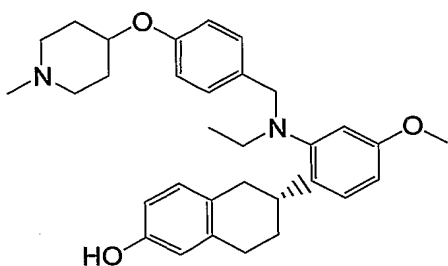
15

ESI-Mass; 519 $[M^+H]$

実施例 233

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンジル] . アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

20

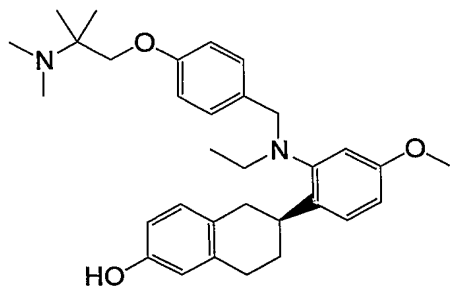


ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)
 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 33 mg
 と、4-(1-メチルピペリジイン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド 94
 5 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製し
 て、標題化合物を 31 mg 得た。

ESI-Mass; 501 $[M^+ + H]$

実施例 234

10 (S) - 6 - {2 - {[4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ)
 ベンジル] エチルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロナフタレン-2-オール

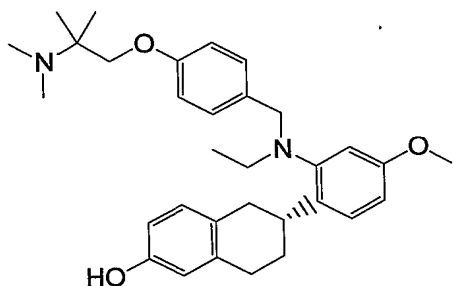


15 ピバリン酸 (S) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)
 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 34 mg
 と、4-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド
 100 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で
 精製して、標題化合物を 50 mg 得た。

ESI-Mass; 503 $[M^+H]$

実施例 2 3 5

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ)
5 ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テ
トラヒドロナフタレン - 2 - オール

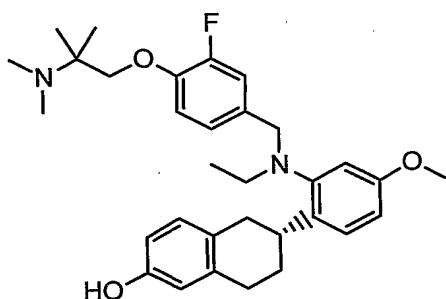


ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
- 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3 4 m g
10 と、 4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド
1 0 0 m g から、下記実施例 2 6 4 の合成法に準じて合成し、LC-MSで
精製して、標題化合物を 3 3 m g 得た。

ESI-Mass; 503 $[M^+H]$

15 実施例 2 3 6

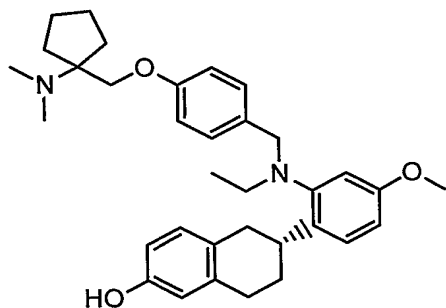
(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ)
- 3 - フルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5 ,
6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



- 5 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロベンズアルデヒド 55 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.6 mg 得た。
ESI-Mass; 521 [M⁺H]

実施例 237

- 10 (R) - 6 - {2 - {[4 - (1 - ジメチルアミノシクロペンチルメトキシ)ベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

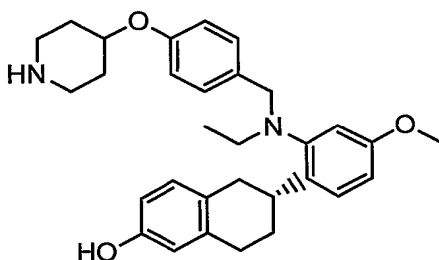


- 15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロベンズアルデヒド 57 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 14 mg 得た。

ESI-Mass; 529 $[M^+ + H]$

実施例 238

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンジ
5 ル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナ
フタレン - 2 - オール

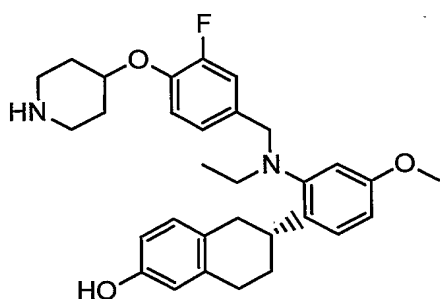


ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg
10 と、 4 - (4 - ホルミルフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r
t - ブチルエステル 72 mg から、上記実施例 212 の合成法に準じて合成
した、(R) - 4 - { 4 - { { 2 - [6 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオ
キシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 5 - メト
キシフェニル } エチルアミノ } メチル } フェノキシ } ピペリジン - 1 - カル
15 ボン酸 t e r t - ブチルエステルの粗生成物全量をジクロロメタン 0.5
ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で 30 分間放置し
た後、濃アンモニア水で中和し、クロロホルムで抽出後、窒素気流下で濃縮
して得た、ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - { エチル - [4 - (ピペリジン
- 4 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6,
20 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステルの粗生成物全量から、
上記実施例 213 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化
合物を 5.0 mg 得た。

ESI-Mass; 487 $[M^+ + H]$

実施例 239

(R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル
5 オキシ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 -
テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

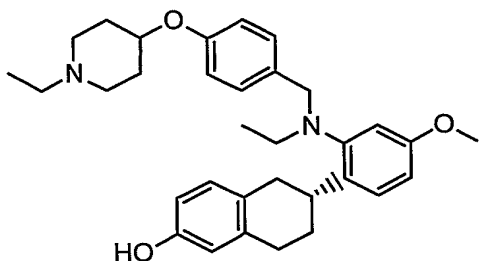


ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg
10 と、 4 - (2 - フルオロ - 4 - ホルミルフェノキシ) ピペリジン - 1 - カル
ボン酸 tert - ブチルエステル 75 mg から、上記実施例 238 の合成
法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 5.1 mg 得た。

ESI-Mass; 505 $[M^+ + H]$

15 実施例 240

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキ
シ) ベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - オール

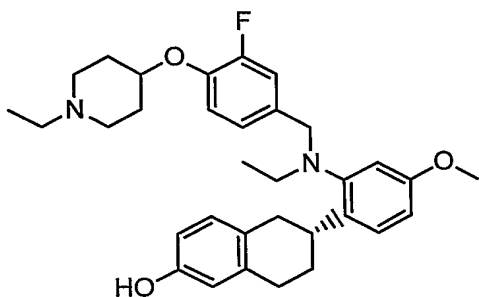


ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)
 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg
 と、4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド 5
 7 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製
 して、標題化合物を 9.2 mg 得た。

ESI-Mass; 515 $[M^+ + H]$

实施例 2 4 1

10 (R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロベンジル] アミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

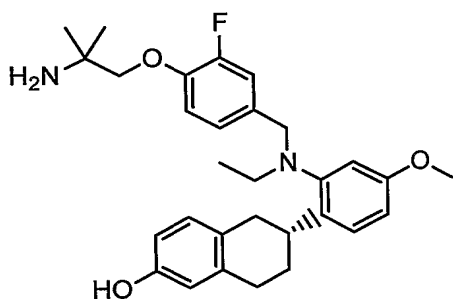


15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4-メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg
と、4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド 6
1 mg から、下記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製
して、標題化合物を 8.2 mg 得た。

ESI-Mass; 533 $[M^+H]$

実施例 2 4 2

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フ
5 ルオロベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



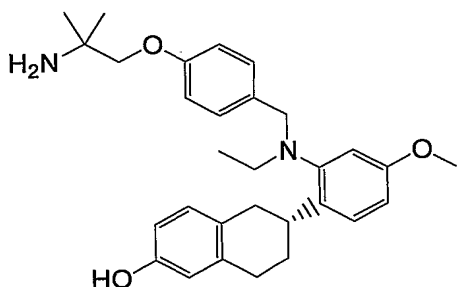
ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル)
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg
10 と、tert-ブチル [2 - (2 - フルオロ - 4 - ホルミルフェノキシ)
- 1, 1 - ジメチルエチル] カルバメート 72 mg から、上記実施例 2 3 8
の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 19 mg 得
た。

ESI-Mass; 493 $[M^+H]$

15

実施例 2 4 3

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) ベンジル]
エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
ナフタレン - 2 - オール

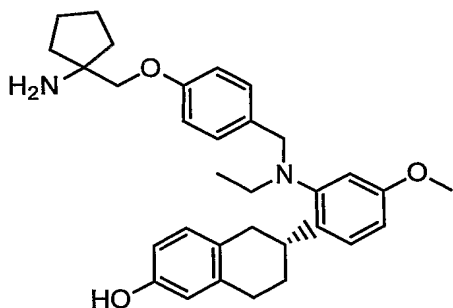


- 5 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 33 mg と、tert - ブチル [2 - (4 - ホルミルフェノキシ) - 1, 1 - ジメチルエチル] カルバメート 125 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 15 mg 得た。

ESI-Mass; 475 [M⁺+H]

実施例 244

- 10 (R) - 6 - {2 - {[4 - (1 - アミノシクロペンチルメトキシ) ベンジル] エチルアミノ} - 4 - メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

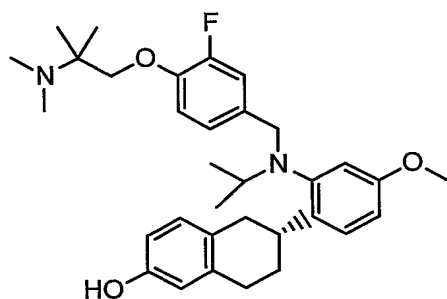


- 15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 20 mg と、tert - ブチル [1 - (4 - ホルミルフェノキシメチル) シクロペンチル] カルバメート 74 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 16 mg 得た。

ESI-Mass; 501 $[M^+H]$

実施例 245

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロベンジル] イソプロピルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



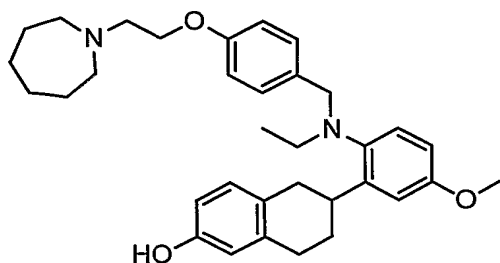
tert-ブチル [2 - (2 - フルオロ - 4 - ホルミルフェノキシ) - 1, 1 - ジメチルエチル] カルバメートから、上記製造例 53 の合成法に準じて合成した、4 - (2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロ安息香酸 80 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミド (触媒量)、塩化オキサリル 0.026 ml を順次加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣を 1, 4 - ジオキサン 1.5 ml に溶解し、ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - イソプロピルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 70 mg、N, N - ジイソプロピルエチルアミン 0.2 ml を順次加え、90℃で 2 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル系) で精製して得た、ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フルオロベンゾイル] イソプロピルアミノ } - 4 - メトキ

- シフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 72 mg から、上記実施例 215 の合成法に準じて合成し、ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - {[4 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) - 3-フルオロベンゾイル] イソプロピルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルを 56 mg 得た。
- 5 この化合物全量を用い、上記製造例 18 の合成法に準じて合成した、ピバリン酸 (R) - 6 - {2 - {[4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) - 3-フルオロベンゾイル] イソプロピルアミノ} - 4-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
- 10 21 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 10 mg 得た。

ESI-Mass; 535 [M⁺+H]

実施例 246

- 15 6 - {2 - {[4 - (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ} - 5-メトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



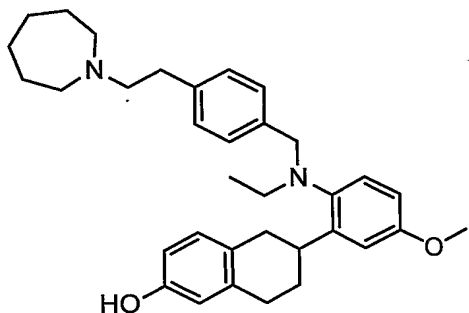
- 6 - (2-エチルアミノ-5-メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テ
- 20 トラヒドロナフタレン-2-オールから、上記実施例 36 の合成法に準じて合成した、6 - (2-エチルアミノ-5-メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 40 mg と、4 - (2-アゼパン

ー 1 - イルエトキシ) ベンズアルデヒド 202 mg から、上記実施例 38 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 32 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.82 (t, 3H), 1.42-1.72 (m, 10H),
2.37-2.61 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 2.83 (q, 2H),
5 3.55-3.64 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.86 (dd, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.46-6.51
(m, 2H), 6.70-6.79 (m, 5H), 7.01 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).
ESI-Mass; 529 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 247

10 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパシー 1 - イルエチル) ベンジル] エチルアミノ }
- 5 - メトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - オール



ピバリン酸 6 - (2 - エチルアミノ - 5 - メトキシフェニル) - 5, 6,
15 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 50 mg と、4 - (2
- アゼパシー 1 - イルエチル) 安息香酸塩酸塩 100 mg から、上記実施例
152 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 40 mg 得た。

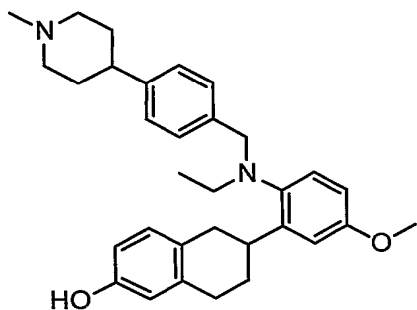
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.39-1.58 (m, 9H),
1.60-1.72 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 9H), 2.68-2.77 (m,
20 2H), 2.83 (q, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (dd, 2H),
6.46-6.52 (m, 2H), 6.70-6.80 (m, 3H), 7.00-7.06 (m, 4H), 7.02 (d, 1H),

8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 513 $[M^+H]$

実施例 248

- 5 6- {2- {エチル [4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンジル]
アミノ} -5-メトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタ
レン-2-オール



- 10 ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-5-メトキシフェニル) -5, 6,
7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 50 mg と、4- (4-
カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル 100 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化
合物を 50 mg 得た。

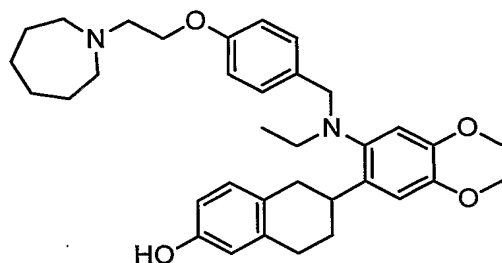
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.82 (t, 3H), 1.33-1.44 (m, 1H),
1.52-1.70 (m, 5H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.31-2.41 (m, 1H),
2.42-2.62 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 4H), 3.55-3.65 (m,
1H), 3.68 (s, 3H), 3.88 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.70-6.79 (m, 3H),
7.03-7.07 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 485 $[M^+H]$

実施例 249

6- {2- {[4- (2-アゼパイン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア

ミノ}-4, 5-ジメトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナ
フタレン-2-オール



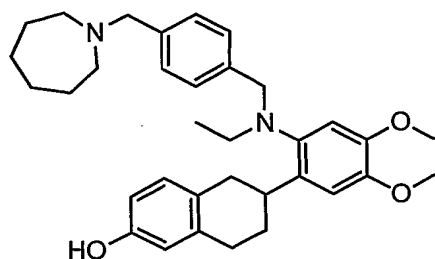
6-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テ
5 トラヒドロナフタレン-2-オールから、上記実施例 36 の合成法に準じて
合成した、6-(2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル)-5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール 55 mg と、4-(2-
アゼパン-1-イルエトキシ)ベンズアルデヒド 192 mg から、上記実施
例 38 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 63 mg 得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (s, 3H), 1.38-1.47 (m, 1H),
1.48-1.60 (m, 8H), 1.60-1.74 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.56-2.88 (m,
11H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (dd, 2H), 3.96
(t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.71-6.79 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.04 (d,
2H), 8.97 (s, 1H).

15 ESI-Mass; 559 [M^+H]

実施例 250

6-{2-[(4-アゼパン-1-イルメチルベンジル)エチルアミノ]-4,
5-ジメトキシフェニル}-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2
20 -オール



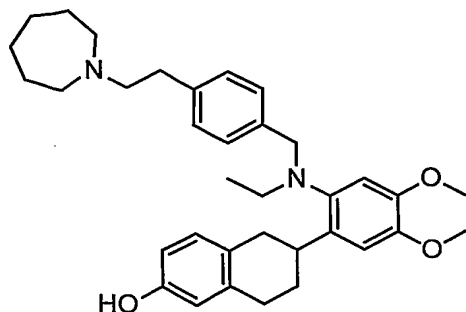
5 ピパリン酸 6- (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) -
5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 50 mg と、
4-アゼパネ-1-イルメチル安息香酸塩酸塩 100 mg から、下記実施例
5 337の合成法に準じて合成し、標題化合物を 52 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.33-1.41 (m, 1H),
1.50-1.56 (m, 8H), 1.60-1.72 (m, 1H), 2.40-2.72 (m, 8H), 2.86 (q, 2H),
3.50 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (dd,
2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.08
10 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 8.97 (s, 1H).

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

実施例 251

6- {2- { [4- (2-アゼパネ-1-イルエチル) ベンジル] エチルアミ
15 ノ} -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ
タレン-2-オール



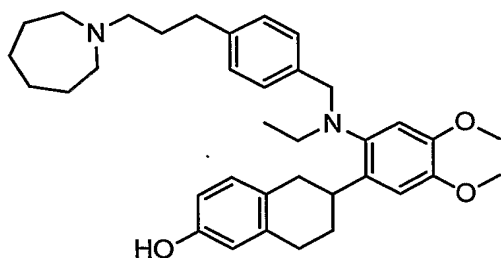
ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 50 mg と、4-(2-アゼパン-1-イルエチル) 安息香酸塩酸塩 100 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 32 mg 得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 8H), 1.62-1.72 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 9H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.84 (q, 2H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (dd, 2H), 6.46-6.50 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 4H), 8.97 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 543 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 252

6-{2-{[4-(3-アゼパン-1-イルプロピル) ベンジル] エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 50 mg と、4-(3-アゼパン-1-イルプロピル) 安息香酸塩酸塩 100 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 30 mg 得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 8H), 1.58-1.70 (m, 3H), 2.36 (t, 2H), 2.40-2.63 (m, 8H),

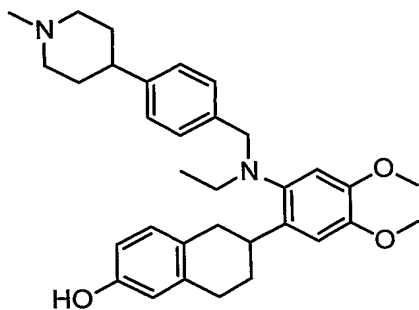
2.66–2.73 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 3.54–3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.91 (dd, 2H), 6.46–6.51 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 8.97 (s, 1H).

ESI-Mass; 557 [$M^+ + H$]

5

実施例 253

6 – { 2 – { エチル [4 – (1 – メチルピペリジン – 4 – イル) ベンジル] アミノ } – 4, 5 – ジメトキシフェニル } – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



10

ピバリン酸 6 – (2 – エチルアミノ – 4, 5 – ジメトキシフェニル) – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル エステル 50 mg と、 4 – (4 – カルボキシフェニル) ピペリジン – 1 – カルボン酸 tert – ブチルエステル 100 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、

15 標題化合物を 44 mg 得た。

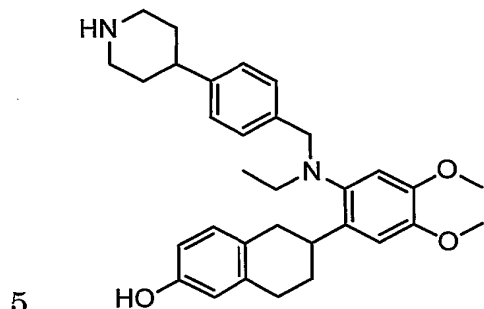
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.30–1.39 (m, 1H), 1.53–1.70 (m, 5H), 1.87–1.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.32–2.40 (m, 1H), 2.41–2.49 (m, 1H), 2.57–2.72 (m, 3H), 2.79–2.87 (m, 4H), 3.54–3.63 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (dd, 2H), 6.46–6.50 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.04–7.09 (m, 4H), 8.97 (s, 1H).

20

ESI-Mass; 515 [$M^+ + H$]

実施例 254

6- {2- [エチル (4-ピペリジニン-4-イルベンジル) アミノ] -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



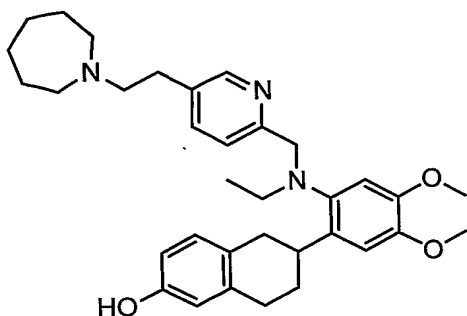
ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 50 mg と、4- (4-カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 100 mg から、上記実施例 209 の合成法に準じて合成し、
10 標題化合物を 22 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.30-1.49 (m, 3H), 1.56-1.71 (m, 3H), 2.40-2.62 (m, 5H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.86 (s, 1H),
15 7.04 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 255

6- {2- {[5- (2-アゼパン-1-イルエチル) ピリジン-2-イルメ
20 チル] エチルアミノ} -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



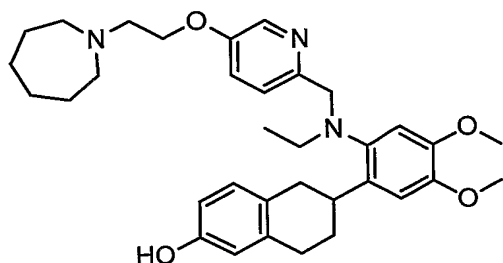
ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) -
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 40 mg と、
 塩化 5- (2-アゼパン-1-イルエチル) ピリジン-2-カルボニル塩酸
 5 塩 320 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物
 を 10 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.87 (t, 3H), 1.43-1.58 (m, 9H),
 1.65-1.78 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.56-2.76 (m, 11H), 2.90 (q, 2H),
 3.56-3.65 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H), 6.46-6.51
 10 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.49
 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 544 [M⁺H]

実施例 256

15 6- {2- { [5- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ピリジン-2-イル
 メチル] エチルアミノ} -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8
 -テトラヒドロナフタレン-2-オール



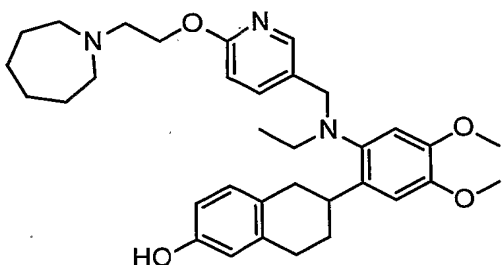
ピバリン酸 6- (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) -
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、
 5- (2-アゼパネ-1-イルエトキシ) ピリジン-2-カルボン酸ナトリ
 5 ウム 60 mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物
 を 16 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.45-1.60 (m, 9H),
 1.66-1.79 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 5H), 2.70-2.77 (m,
 2H), 2.82 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.71
 10 (s, 3H), 4.02 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.74 (s, 1H),
 6.78 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H),
 8.98 (s, 1H).

ESI-Mass; 560 [M⁺+H]

15 実施例 257

6- {2- {[6- (2-アゼパネ-1-イルエトキシ) ピリジン-3-イル
 メチル] エチルアミノ} -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8
 -テトラヒドロナフタレン-2-オール



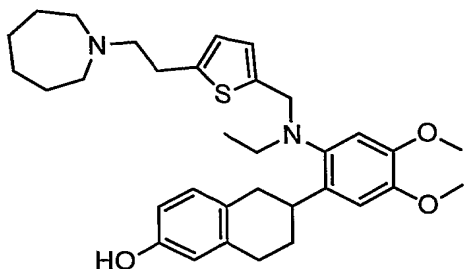
- 5 ピパリン酸 6- (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) -
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 25 mg と、
 6- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩 80 mg から、
 5 下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 22 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.48-1.59 (m, 9H),
 1.60-1.73 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.61-2.74 (m,
 6H), 2.79 (t, 2H), 2.89 (q, 2H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.75
 10 (s, 3H), 3.92 (dd, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.63 (d, 1H),
 6.71 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H),
 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 560 [M⁺+H]

実施例 258

- 15 6- {2- {[5- (2-アゼパン-1-イルエチル) チオフェン-2-イル
 メチル] エチルアミノ} -4, 5-ジメトキシフェニル} -5, 6, 7, 8
 -テトラヒドロナフタレン-2-オール



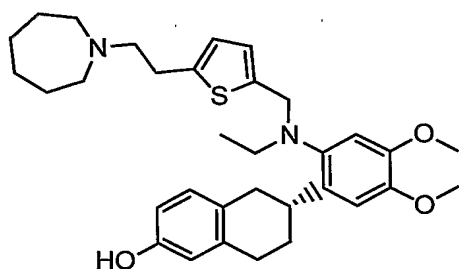
ピバリン酸 6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 40mg と、5-(2-アゼパン-1-イルエチル)チオフエン-2-カルボン酸リチウム 100mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、標題化合物 5 を 40mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.46-1.65 (m, 9H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.51-2.82 (m, 12H), 2.87 (q, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.05 (dd, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.77-6.84 (m, 3H), 8.97 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 549 [M^+H]

実施例 259

(R)-6-{2-{[5-(2-アゼパン-1-イルエチル)チオフエン-2-イルメチル]エチルアミノ}-4,5-ジメトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

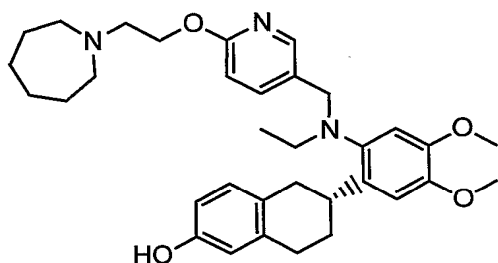


ピバリン酸 (R)-6-(2-エチルアミノ-4,5-ジメトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30mg と、5-(2-アゼパン-1-イルエチル)チオフエン-2-カルボン酸リチウム 60mg から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 39mg 得た。

ESI-Mass; 549 [M^+H]

実施例 260

- (R) - 6 - { 2 - { [6 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ピリジン - 3 - イルメチル] エチルアミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 ,
 5 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

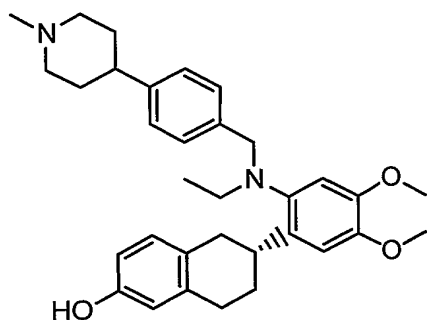


- ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 , 5 - ジメトキシフェ
 ニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 3
 0 m g と、 6 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ニコチン酸塩酸塩 6 0
 10 m g から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製し
 て、標題化合物を 26 m g 得た。

ESI-Mass; 560 [M⁺+H]

実施例 261

- 15 (R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベ
 ンジル] アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8 - テト
 ラヒドロナフタレン - 2 - オール

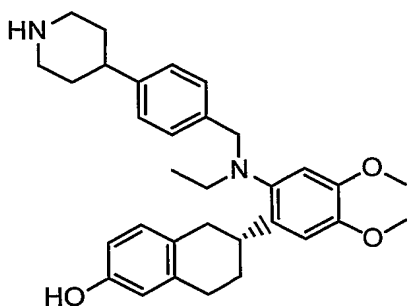


ピパリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェ
 ニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 1
 00 mg、4-(4-クロロカルボニルフェニル) ピペリジン-1-カルボ
 5 ン酸 tert-ブチルエステル 125 mg を 1, 4-ジオキサン 2 ml に
 溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.45 ml を加え、90℃
 で 4 時間撹拌した。水を加え撹拌し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水
 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣
 を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で
 10 精製し、(R) - 4 - {4 - {{2 - [6 - (2, 2-ジメチルプロピオニル
 オキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] - 4, 5
 -ジメトキシフェニル} エチルカルバモイル} フェニル} ピペリジン-1-
 カルボン酸 tert-ブチルエステルを 189 mg 得た。この化合物 60
 mg を用い、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製
 15 して、標題化合物を 29 mg 得た。

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 262

(R) - 6 - {2 - [エチル (4-ピペリジン-4-イルベンジル) アミノ]
 20 - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレ
 ン-2-オール



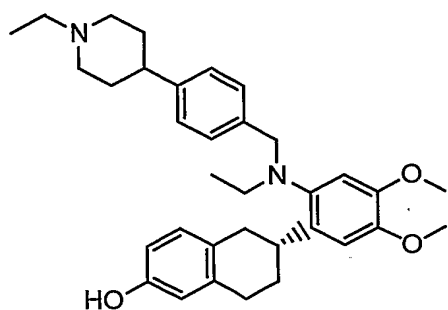
(R) - 4 - { 4 - { { 2 - [6 - (2, 2 - ジメチルプロピオニルオキシ)
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] - 4, 5 - ジメト
キシフェニル } エチルカルバモイル } フェニル } ピペリジン - 1 - カルボン

- 5 酸 tert-ブチルエステル 129 mg から、上記実施例 215 の合成法
に準じて合成し、ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル - (4 - ピペリ
ジン - 4 - イルベンゾイル) アミノ] - 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5,
6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステルを 100 mg 得
た。この化合物 50 mg を用い、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、
10 LC-MS で精製して、標題化合物を 28 mg 得た。

ESI-Mass; 501 [M⁺+H]

実施例 263

- (R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イル) ベ
15 ンジル] アミノ } - 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - { 2 - [エチル (4 - ピペリジン - 4 - イルベ

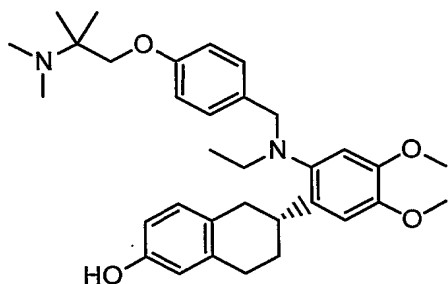
ンゾイル) アミノ] - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テ
 トラヒドロナフタレン-2-イル エステル 50 mg から、上記実施例 36
 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 23 mg 得
 た。

5 ESI-Mass; 529 $[M^+H]$

実施例 264

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ)
 ベンジル] エチルアミノ } - 4, 5-ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7,

10 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェ
 ニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 2
 0 mg と、4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) ベンズアル

15 デヒド 50 mg から、上記実施例 212 の合成法に準じて合成した、ピバリ

ン酸 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポ
 キシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4, 5-ジメトキシフェニル } - 5, 6,

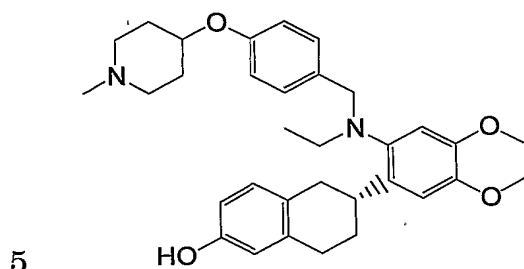
7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステルの粗生成物全量から、
 下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化

20 合物を 21 mg 得た。

ESI-Mass; 533 $[M^+H]$

実施例 265

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } - 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

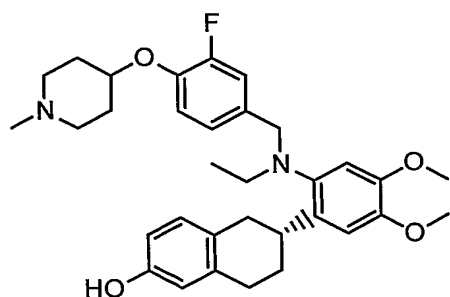


ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 35 mg と、 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンズアルデヒド 94 mg から、上記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 37 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [M⁺+H]

実施例 266

15 (R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } - 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4, 5 - ジメトキシフェ

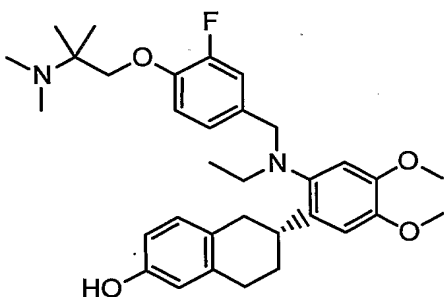
ニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ベンズアルデヒド 55 mg から、上記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 9.2 mg 得た。

5 ESI-Mass; 549 [M⁺+H]

実施例 267

(R) - 6 - {2 - {[4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) - 3-フルオロベンジル] エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル}

10 - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



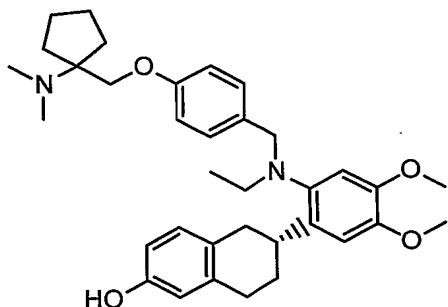
ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、4-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ)-3-フルオロベンズアルデヒド 55 mg から、上記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 10 mg 得た。

15

ESI-Mass; 551 [M⁺+H]

実施例 268

20 (R) - 6 - {2 - {[4 - (1-ジメチルアミノシクロペンチルメトキシ)ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

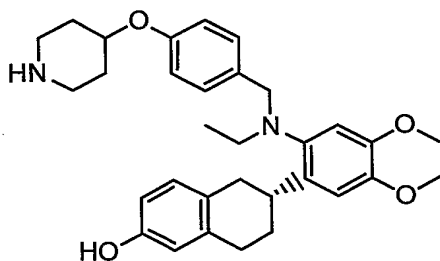


5 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) - 3-フルオロベンズアルデヒド 57 mg から、上記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 11 mg 得た。

ESI-Mass; 559 $[M^+H]$

実施例 269

10 (R) - 6 - {2 - {エチル [4 - (ピペリジン-4-イルオキシ) ベンジル] アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

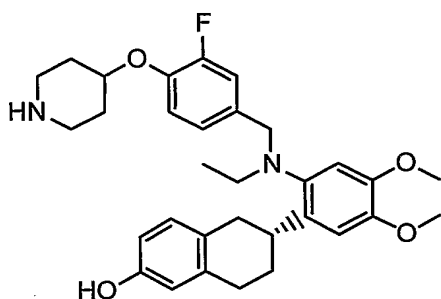


15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、4 - (2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) - 3-フルオロベンズアルデヒド 72 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 6.1 mg 得た。

ESI-Mass; 517 $[M^+ + H]$

実施例 270

(R) - 6 - { 2 - { エチル [3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イル
5 オキシ) ベンジル] アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 ,
8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



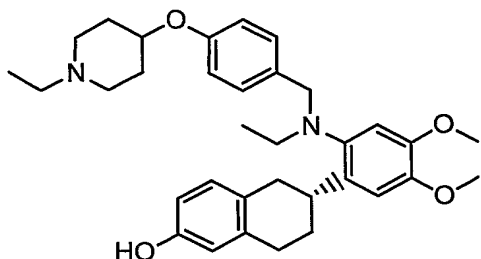
ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4 , 5 - ジメトキシフェ
ニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2
10 0 m g と、 4 - (2 - フルオロ - 4 - ホルミルフェノキシ) ピペリジン - 1
- カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 7 5 m g から、上記実施例 238
の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 7 . 7 m g
得た。

ESI-Mass; 535 $[M^+ + H]$

15

実施例 271

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキ
シ) ベンジル] アミノ } - 4 , 5 - ジメトキシフェニル } - 5 , 6 , 7 , 8
- テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

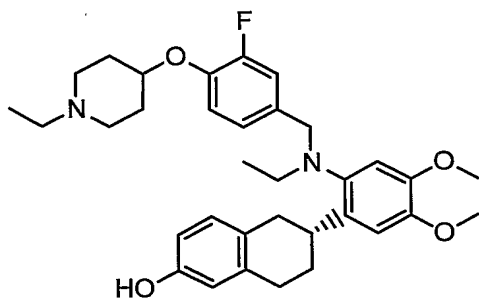


5 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、4 - (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド 57 mg から、上記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 13 mg 得た。

ESI-Mass; 545 $[M^+H]$

実施例 272

10 (R) - 6 - {2 - {エチル [4 - (1-エチルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-フルオロベンジル] アミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

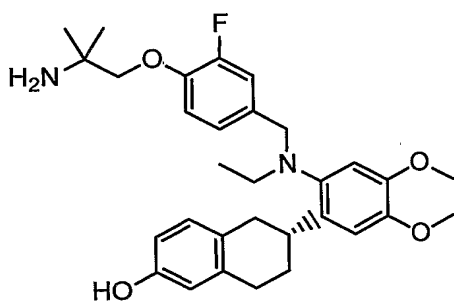


15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、4 - (1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアルデヒド 61 mg から、上記実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 16 mg 得た。

ESI-Mass; 563 $[M^+H]$

実施例 273

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 3 - フ
 5 ルオロベンジル] エチルアミノ } - 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール



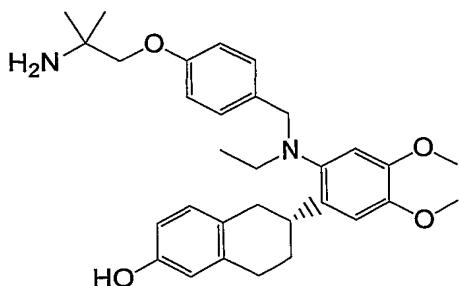
ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノ - 4, 5 - ジメトキシフェ
 ニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 2
 10 0 m g と、 t e r t - ブチル [2 - (2 - フルオロ - 4 - ホルミルフェノ
 キシ) - 1, 1 - ジメチルエチル] カルバメート 7 2 m g から、上記実施例
 2 3 8 の合成法に準じて合成し、LC-MSで精製して、標題化合物を 1 3
 m g 得た。

ESI-Mass; 523 $[M^+H]$

15

実施例 274

(R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) ベンジル]
 エチルアミノ } - 4, 5 - ジメトキシフェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラ
 ヒドロナフタレン - 2 - オール

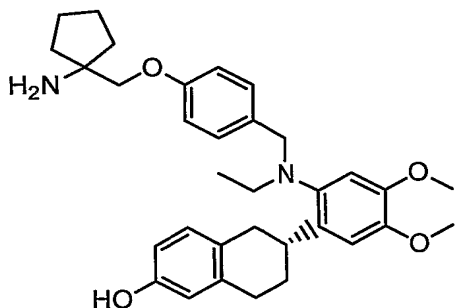


ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 35 mg と、tert-ブチル [2-(4-ホルミルフェノキシ)-1, 1-ジメチルエチル] カルバメート 125 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 32 mg 得た。

ESI-Mass; 505 $[M^+ + H]$

実施例 275

- 10 (R) - 6 - {2 - {[4 - (1-アミノシクロペンチルメトキシ) ベンジル] エチルアミノ} - 4, 5-ジメトキシフェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

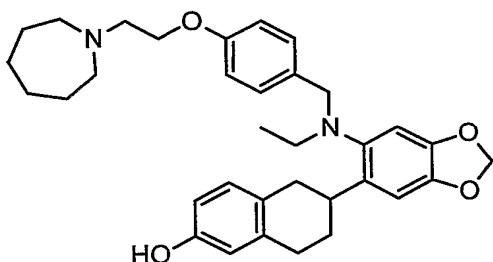


- 15 ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 20 mg と、tert-ブチル [1-(4-ホルミルフェノキシメチル) シクロペンチル] カルバメート 74 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 24 mg 得た。

ESI-Mass; 531 [$M^+ + H$]

実施例 276

6- {6- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア
5 ミノ} ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル} -5, 6, 7, 8-テトラ
ヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 6- (6-エチルアミノベンゾ [1, 3] ジオキソール-5
-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
10 40 mg と、4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩 80
mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 42 mg 得た。

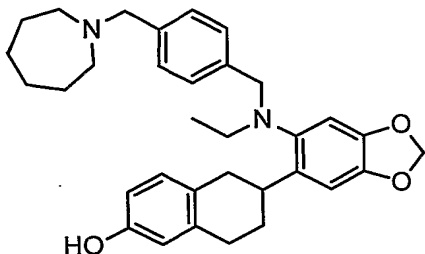
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.32-1.43 (m, 1H),
1.48-1.69 (m, 9H), 2.26-2.40 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 7H), 2.75-2.86 (m,
15 4H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.93-4.01 (m, 2H), 5.94 (s, 2H),
6.46-6.51 (m, 2H), 6.71-6.79 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 8.98
(s, 1H).

ESI-Mass; 543 [$M^+ + H$]

20 実施例 277

6- {6- [(4-アゼパン-1-イルメチルベンジル) エチルアミノ] ベン
ゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナ

フタレン-2-オール



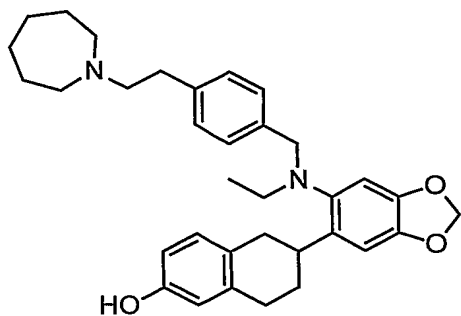
ピバリン酸 6- (6-エチルアミノベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-
 5 イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
 40 mg と、4-アゼパン-1-イルメチル安息香酸塩酸塩 80 mg から、
 下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 14 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.50-1.64 (m, 10H),
 2.34-2.56 (m, 6H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 3.51 (s, 2H),
 3.56-3.64 (m, 1H), 3.89 (dd, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H),
 10 6.71-6.79 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 8.98 (s,
 1H).

ESI-Mass; 513 [M^+H]

実施例 278

15 6- {6- {[4- (2-アゼパン-1-イルエチル) ベンジル] エチルアミ
 ノ} ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル} -5, 6, 7, 8-テトラ
 ヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 6- (6-エチルアミノベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-
 1 イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
 40 mg と、4- (2-アゼパン-1-イルエチル) 安息香酸塩酸塩 80 mg
 から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 34 mg

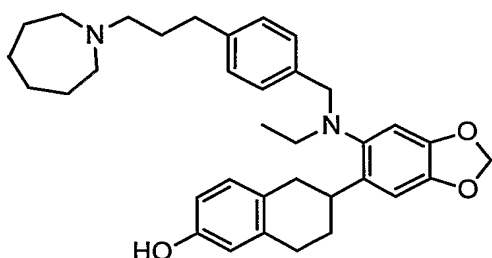
5 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 1H),
 1.49-1.68 (m, 9H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.56-2.76 (m, 11H), 2.82 (q, 2H),
 3.56-3.65 (m, 1H), 3.88 (dd, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H),
 6.76-6.79 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 4H), 8.99 (s, 1H).

10 ESI-Mass; 527 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 279

6- { 6- { [4- (3-アゼパン-1-イルプロピル) ベンジル] エチルア
 ミノ } ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル } -5, 6, 7, 8-テト
 15 ラヒドロナフタレン-2-オール



ピバリン酸 6- (6-エチルアミノベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-
 1 イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
 40 mg と、4- (3-アゼパン-1-イルプロピル) 安息香酸塩酸塩 80
 20 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 32 mg
 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.28-1.38 (m, 1H),

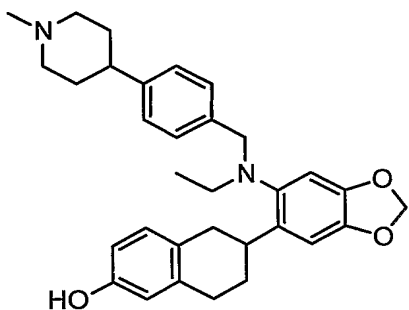
1. 49-1.70 (m, 11H), 2.32-2.62 (m, 10H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.83 (q, 2H),
3.56-3.65 (m, 1H), 3.88 (dd, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.47-6.52 (m, 2H),
6.73-6.78 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.01-7.07 (m, 4H), 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 541 [M⁺+H]

5

実施例 280

6- {6- {エチル [4- (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンジル]
アミノ} ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル} -5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロナフタレン-2-オール



10

ピバリン酸 6- (6-エチルアミノベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-
イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
40 mg と、4- (4-カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸
tert-ブチルエステル 60 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じ
て合成し、標題化合物を 35 mg 得た。

15

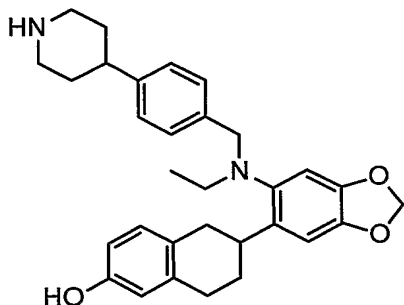
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.24-1.32 (m, 1H),
1.56-1.70 (m, 5H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.33-2.56 (m, 3H),
2.62-2.72 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 4H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.87 (dd, 2H),
5.95 (s, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.98 (s, 1H),
7.04-7.11 (m, 4H), 8.99 (s, 1H).

20

ESI-Mass; 499 [M⁺+H]

実施例 281

6- {6- [エチル (4-ピペリジニン-4-イルベンジル) アミノ] ベンゾ
[1, 3] ジオキソール-5-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ
タレン-2-オール



5

ピバリン酸 6- (6-エチルアミノベンゾ [1, 3] ジオキソール-5
-イル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル
40 mg と、4- (4-カルボキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸
tert-ブチルエステル 60 mg から、上記実施例 209 の合成法に準じ
て合成し、標題化合物を 20 mg 得た。

10

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.38-1.51 (m, 3H),
1.56-1.65 (m, 3H), 2.36-2.58 (m, 5H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.83 (q, 2H),
2.86-3.02 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.87 (dd, 2H), 5.95 (s, 2H),
6.46-6.52 (m, 2H), 6.74-6.79 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.04-7.08 (m, 4H),
9.00 (s, 1H).

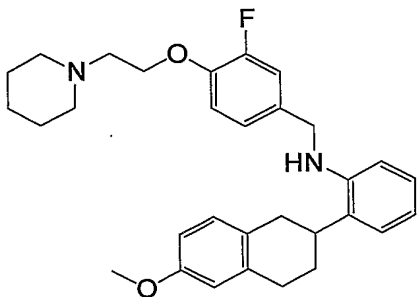
15

ESI-Mass; 485 [M⁺+H]

実施例 282

[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2
- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
フェニル] アミン

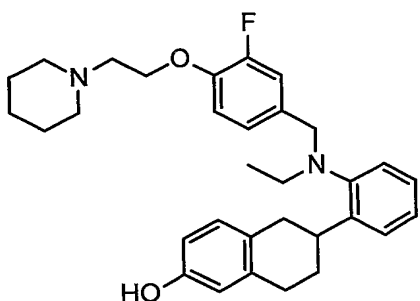
20



3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩 2.0 g を塩化チオニル 20 ml に溶解し、トルエン 20 ml を加え、100℃で30分間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し、塩化3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩を2.0 g 得た。2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 253 mg をジクロロメタン 8 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 ml、塩化3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンゾイル塩酸塩 400 mg を順次加え、室温で一晩時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た、3-フルオロ-N-[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンズアミド 423 mg から、下記実施例 337 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 418 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.41-1.50 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.46-2.55 (m, 4H), 2.75-2.82 (m, 3H), 2.87-2.98 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.07 (brs, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.29 (s, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.77 (dt, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.17 (dd, 1H).

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



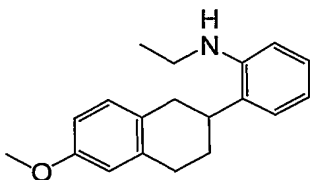
- 5 [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
[2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
フェニル] アミンから、上記実施例 36 の合成法に準じて合成した、エ
チル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
[2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
10 フェニル] アミン 332 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて
合成し、標題化合物を 280 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H),
1.42-1.49 (m, 4H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 2.34-2.43 (m,
4H), 2.51-2.64 (m, 4H), 2.71-2.79 (m, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.55-3.64 (m,
15 1H), 3.95 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.89
(d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.15 (dt, 1H),
7.22-7.26 (m, 2H), 9.02 (s, 1H).

ESI-Mass; 503 [M⁺+H]

20 実施例 284

エチル [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-
2-イル) フェニル] アミン

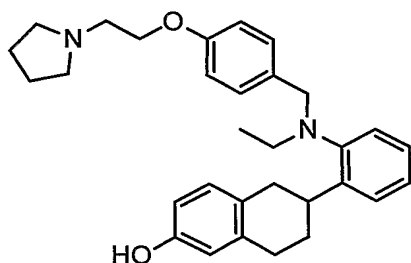


2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミン 1.0 g から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 998 mg 得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 1.84-2.06 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H), 2.85-3.06 (m, 4H), 3.20 (q, 2H), 3.59 (brs, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.66-6.77 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H).

10 実施例 285

6-{2-{エチル[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミノ}フェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



- 15 エチル[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンと、4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、エチル[2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]
- 20 アミン 446 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化

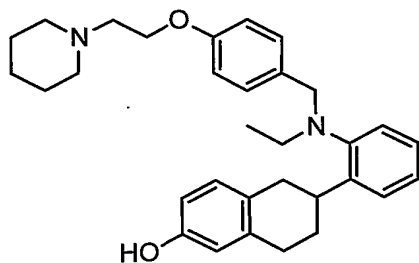
化合物を 303 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H),
1.60-1.85 (m, 5H), 2.41-2.62 (m, 6H), 2.66-2.77 (m, 4H), 2.87 (q, 2H),
3.56-3.65 (m, 1H), 3.92 (dd, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H),
5 6.73-6.81 (m, 3H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.15 (dt, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.24
(dd, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI-Mass; 471 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 286

10 6- { 2- {エチル[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
アミノ} フェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オー
ル



エチル [2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
15 -2-イル) フェニル] アミンと、4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)
安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、エ
チル [2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2
-イル) フェニル] [4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
アミン 507 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化
20 合物を 394 mg 得た。

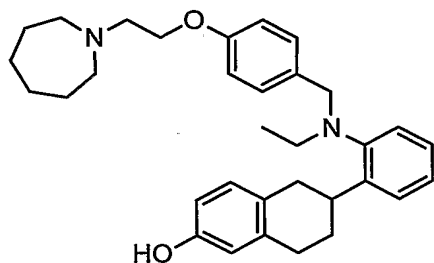
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.30-1.38 (m, 2H),
1.41-1.50 (m, 4H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.33-2.42 (m,

4H), 2.45-2.62 (m, 4H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.92 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.73-6.81 (m, 3H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.15 (dt, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H).

5 ESI-Mass; 485 $[M^+ + H]$

実施例 287

6- { 2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } フェニル } - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



10

エチル [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンと、4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 504 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 394 mg 得た。

15

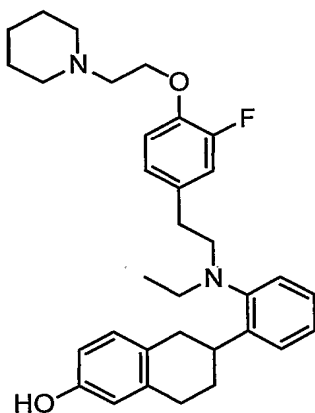
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.47-1.59 (m, 9H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.45-2.67 (m, 6H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.87 (q, 2H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.92 (dd, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.45-6.51 (m, 2H), 6.73-6.81 (m, 3H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.15 (dt, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 9.01 (s, 1H).

20

ESI-Mass; 499 $[M^+ + H]$

実施例 288

6- {2- {エチル {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イ
5 ルエトキシ) フェニル] エチル} アミノ} フェニル} -5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロナフタレン-2-オール



エチル [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
-2-イル) フェニル] アミンと、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-
10 1-イルエトキシ) フェニル] 酢酸塩酸塩から、下記実施例 337 の合成法
に準じて合成した、エチル {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-
1-イルエトキシ) フェニル] エチル} [2- (6-メトキシ-1, 2, 3,
4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 302 mg から、
上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 233 mg 得た。

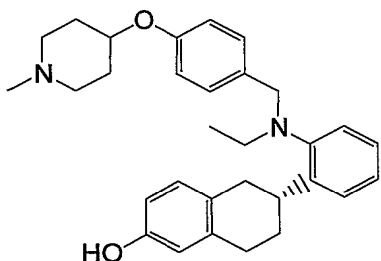
15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.86 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H),
1.41-1.50 (m, 4H), 1.59-1.80 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 4H), 2.47-2.73 (m,
8H), 2.92 (q, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.99 (t, 2H),
6.44-6.51 (d, 2H), 6.79 (t, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.08 (dt, 1H), 7.17
(dt, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H).

20 ESI-Mass; 517 $[M^+ + H]$

実施例 289

(R) - 6 - { 2 - { エチル [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンジル] アミノ } フェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタ

5 レン - 2 - オール



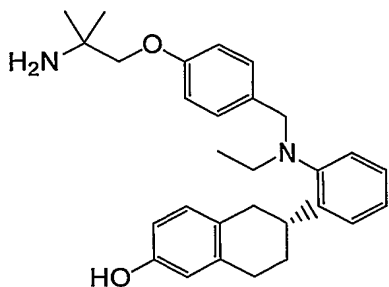
ピバリン酸 (R) - 6 - (2 - エチルアミノフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル エステル 30 mg と、4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ベンズアルデヒド 94 mg から、上記

10 実施例 264 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 24 mg 得た。

ESI-Mass; 471 [M⁺H]

実施例 290

15 (R) - 6 - { 2 - { [4 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ } フェニル } - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - オール

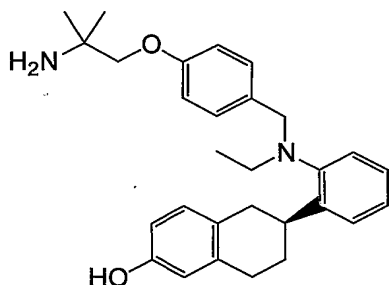


ピバリン酸 (R) - 6 - (2-エチルアミノフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30 mg と、tert-ブチル [2-(4-ホルミルフェノキシ)-1, 1-ジメチルエチル] カルバメート 125 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 11 mg 得た。

ESI-Mass; 445 [M⁺+H]

実施例 291

(S) - 6 - {2 - {[4 - (2-アミノ-2-メチルプロポキシ) ベンジル] エチルアミノ} フェニル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



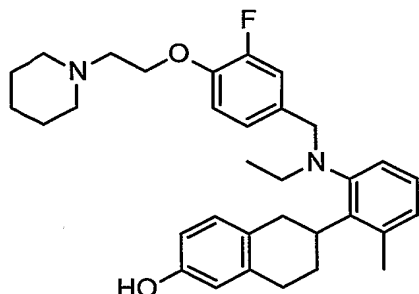
ピバリン酸 (S) - 6 - (2-エチルアミノフェニル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル エステル 30 mg と、tert-ブチル [2-(4-ホルミルフェノキシ)-1, 1-ジメチルエチル] カルバメート 125 mg から、上記実施例 238 の合成法に準じて合成し、LC-MS で精製して、標題化合物を 20 mg 得た。

ESI-Mass; 445 [M⁺+H]

20 実施例 292

6 - {2 - {エチル [3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 6-メチルフェニル} - 5, 6, 7, 8-テト

ラヒドロナフタレン-2-オール



2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -3-メチルフェニルアミンと、塩化3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンゾイル塩酸塩から、上記実施例152の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -3-メチルフェニル] アミン578mgから、上記実施例36の合成法に準じて合成し、エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -3-メチルフェニル] アミンを449mg得た。この化合物447mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を317mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.84 (t, 3H), 1.29-1.37 (m, 2H),
15 1.40-1.49 (m, 4H), 2.00-2.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.33-2.45 (m, 4H),
2.60 (t, 2H), 2.60-2.81 (m, 3H), 2.82 (q, 2H), 2.85-3.10 (m, 1H), 3.91
(s, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.12-4.34 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 6.76-7.02
(m, 5H), 7.05 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

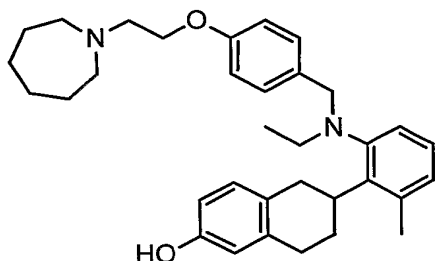
ESI-Mass; 517 $[M^+ + H]$

20

实施例 293

6- { 2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア

ミノ} - 6 - メチルフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン
- 2 - オール



2 - (6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イ
5 ル) - 3 - メチルフェニルアミンと、塩化 4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエ
トキシ) ベンゾイル塩酸塩から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成し
た、[4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] [2 - (6 - メト
キシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - メチル
フェニル]アミン 5 6 5 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、
10 [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチル [2 - (6 -
メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 - メ
チルフェニル] アミンを 4 3 7 m g 得た。この化合物 4 3 5 m g を用い、上
記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2 5 3 m g 得た。

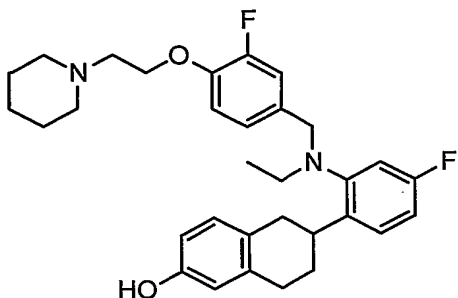
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.82 (t, 3H), 1.45-1.59 (m, 8H),
15 2.00-2.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.58-3.05 (m, 12H), 3.87 (s, 2H), 3.94
(t, 2H), 4.15-4.35 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 6.64-6.88 (m, 4H), 7.01
(d, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

ESI-Mass; 513 [M⁺+H]

20 実施例 2 9 4

6 - { 2 - {エチル [3 - フルオロ - 4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエト
キシ) ベンジル] アミノ} - 4 - フルオロフェニル} - 5, 6, 7, 8 - テ

トラヒドロナフタレンー２－オール

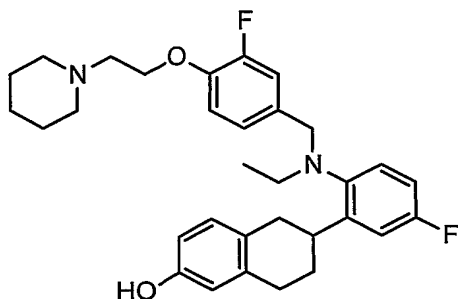


5 5-フルオロ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンー2-イル) フェニルアミンと、3-フルオロ-4- (2-ピペリジ
ン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例282の合成法に
準じて合成した、[5-フルオロ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロナフタレンー2-イル) フェニル] [3-フルオロ-4- (2-ピ
ペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン376mgから、上記実施
例36の合成法に準じて合成し、エチル [5-フルオロ-2- (6-メトキ
10 シ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンー2-イル) フェニル] [3-
フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミンを
317mg得た。この化合物315mgを用い、上記実施例111の合成法
に準じて合成し、標題化合物を265mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.88 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H),
15 1.41-1.50 (m, 4H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 2.33-2.42 (m,
4H), 2.50-2.64 (m, 4H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.88 (q, 2H), 3.45-3.55 (m,
1H), 3.97 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.79 (d, 1H),
6.84-6.92 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.25 (dd,
1H), 9.02 (s, 1H).

20 ESI-Mass; 521 [M⁺+H]

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -5-フルオロフェニル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



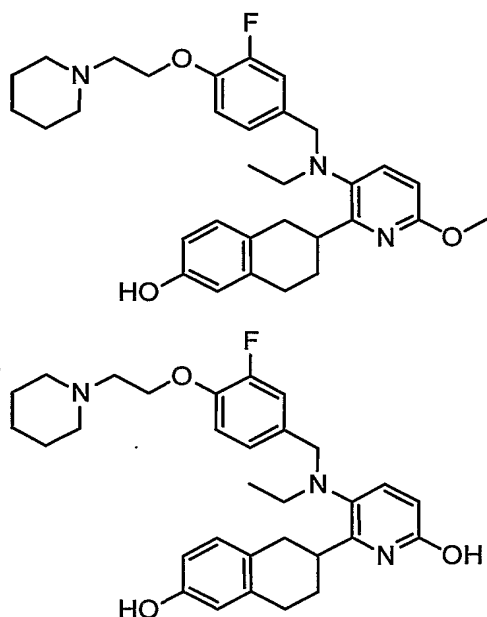
5 4-フルオロ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル)フェニルアミンと、3-フルオロ-4-(2-ピペリジ
ン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例152の合成法に
準じて合成した、[4-フルオロ-2-(6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][3-フルオロ-4-(2-ピ
10 ペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミン448mgから、上記実施
例36の合成法に準じて合成し、エチル[4-フルオロ-2-(6-メトキ
シ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル][3-
フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ベンジル]アミンを
395mg得た。この化合物393mgを用い、上記実施例111の合成法
15 に準じて合成し、標題化合物を300mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.30–1.39 (m, 2H), 1.41–1.52 (m, 5H), 1.64–1.75 (m, 1H), 2.34–2.50 (m, 5H), 2.52–2.63 (m, 3H), 2.67–2.77 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.52–3.63 (m, 1H), 3.92 (dd, 2H), 4.04 (t, 2H), 6.46–6.52 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.90–7.06 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H), 9.03 (s, 1H).

ESI-Mass; 521 $[M^+ + H]$

実施例 296

6- {3- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -6-メトキシピリジン-2-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オールおよび5- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -6- (6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピリジン-2-オール



- 10 6-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピリジン-3-イルアミンと、3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 282 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] - [6-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピリジン-3-イル] アミン
- 15 548 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、エチル- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] - [6-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

5 ー2-イル) ピリジン-3-イル] アミンを454mg得た。この化合物452mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、6- {3- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -6-メトキシピリジン-2-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール140mgおよび5- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -6- (6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピリジン-2-オール60mgを得た。

10 6- {3- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -6-メトキシピリジン-2-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.85 (t, 3H), 1.30-1.50 (m, 7H), 1.71-1.82 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 5H), 2.62 (t, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 3H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (dd, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.46-6.51 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

ESI-Mass; 534 [M⁺+H]

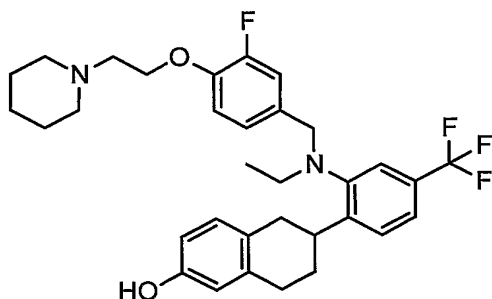
20 5- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -6- (6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ピリジン-2-オール

25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 5H), 1.76-1.93 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 5H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.69-3.85 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.42-6.48 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 11.03 (brs, 1H).

ESI-Mass; 520 [M⁺+H]

実施例 297

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-トリフルオロメチルフェニル} -5, 6,
5 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)
10 -5-トリフルオロメチルフェニルアミンと、3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 282
の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒド
ロナフタレン-2-イル) -5-トリフルオロメチルフェニル] アミン 40
7 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、エチル [3-フルオ
ロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (6-メト
15 キシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -5-トリフ
ルオロメチルフェニル] アミンを 343 mg 得た。この化合物 341 mg を
用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 29 mg 得
た。

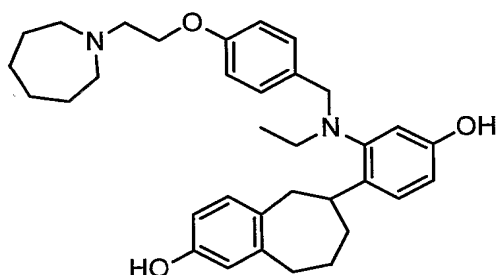
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.88 (t, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H),
20 1.40-1.49 (m, 4H), 1.55-1.64 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 1H), 2.32-2.43 (m,
4H), 2.50-2.69 (m, 4H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.93 (q, 2H), 3.55-3.65 (m,
1H), 3.99-4.07 (m, 4H), 6.47-6.52 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.88 (d, 1H),

6.96 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 9.04 (s, 1H).

ESI-Mass; 571 [M⁺+H]

実施例 298

- 5 6- {2- { [4- (2-アゼパネー1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } -4-ヒドロキシフェニル } -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-オール



- 10 5-メトキシ-2- (2-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニルアミンと、4- (2-アゼパネー1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4- (2-アゼパネー1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (2-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニル] アミン 485 mg から、上記
- 15 実施例 36 の合成法に準じて合成し、[4- (2-アゼパネー1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [5-メトキシ-2- (2-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニル] アミンを 459 mg 得た。この化合物 457 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 394 mg 得た。
- 20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.46-1.78 (m, 10H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 5H), 2.71-2.85 (m, 5H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.85 (dd, 2H),

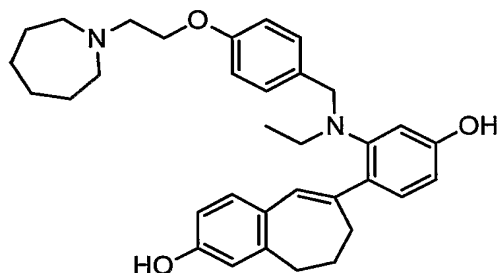
3.96 (t, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.56 (d, 1H),
6.75 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 9.03 (s, 1H),
9.05 (s, 1H).

ESI-Mass; 529 [M⁺+H]

5

実施例 299

6- {2- {[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア
ミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシク
ロヘプテン-2-オール



10

5-メトキシ-2- (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシ
クロヘプテン-6-イル) フェニルアミンと、4- (2-アゼパン-1-イ
ルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成
した、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ
-2- (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-
6-イル) フェニル] アミン 458 mg から、上記実施例 36 の合成法に準
じて合成し、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [5-
メトキシ-2- (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロ
ヘプテン-6-イル) フェニル] アミンを 324 mg 得た。この化合物 32
2 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 2
80 mg 得た。

15

20

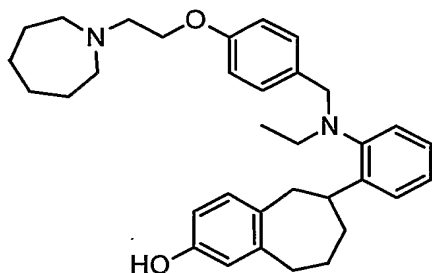
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.48-1.60 (m, 8H),

1.96–2.03 (m, 2H), 2.61–2.75 (m, 8H), 2.80 (t, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

5 ESI-Mass; 527 $[M^+ + H]$

実施例 300

6- { 2- { [4- (2-アゼパネー 1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア
ミノ} フェニル} - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘ
10 プテン-2-オール



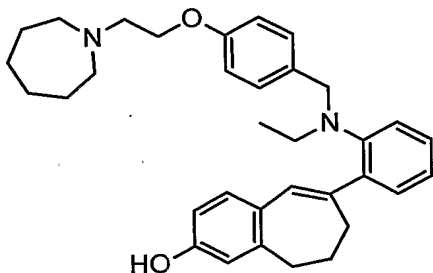
2- (2-メトキシ- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシク
ロヘプテン-6-イル) フェニルアミンと、 4- (2-アゼパネー 1-イル
エトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し
15 た、[4- (2-アゼパネー 1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (2-メト
キシ- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-
イル) フェニル] アミン 477 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて
合成し、[4- (2-アゼパネー 1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [2-
(2-メトキシ- 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプ
20 テン-6-イル) フェニル] アミンを 431 mg 得た。この化合物 429 mg
を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 371
mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.48-1.82 (m, 10H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 5H), 2.76-2.89 (m, 5H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 1H), 3.91 (dd, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.07 (dt, 1H), 7.12 (dt, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 9.07 (s, 1H).

ESI-Mass; 513 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 301

- 10 6- { 2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } フェニル } - 8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-2-オール



- 2- (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニルアミンと、4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2- (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニル] アミン 454 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [2- (2-メトキシ-8, 9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル) フェニル] アミンを 345 mg 得た。この化合物 343 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準

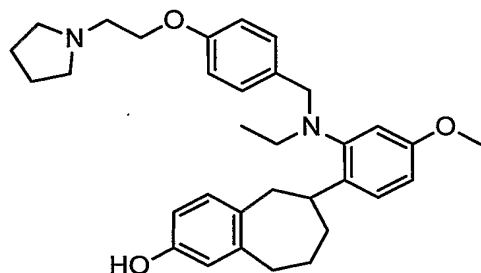
じて合成し、標題化合物を 309 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.46-1.60 (m, 8H),
1.97-2.06 (m, 2H), 2.61-2.71 (m, 6H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.00 (q, 2H),
3.96 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H),
5 6.79 (d, 2H), 6.93-7.01 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 9.38
(s, 1H).

ESI-Mass; 511 [$\text{M}^+ + \text{H}$]

実施例 302

- 10 6- {2- {エチル [4- (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
アミノ} -4-メトキシフェニル} -6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H
-ベンゾシクロヘプテン-2-オール



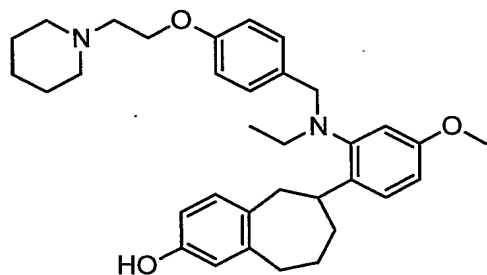
- 15 {2- [2- (t e r t-ブチルジメチルシリルオキシ) -6, 7, 8,
9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル] -5-メトキシ
フェニル} エチルアミンと、4- (2-ピロリジン-1-イルエトキシ)
安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、{2- [2-
(t e r t-ブチルジメチルシリルオキシ) -6, 7, 8, 9-テトラヒ
ドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル] -5-メトキシフェニル}
20 エチル [4- (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン 48
4 mg から、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 34
5 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.24-1.35 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 6H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.35 (d, 1H), 2.42-2.51 (m, 4H), 2.60 (dd, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.75-2.85 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (dd, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

ESI-Mass; 515 [M⁺+H]

実施例 303

10 6- { 2- {エチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ } - 4-メトキシフェニル } - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-オール



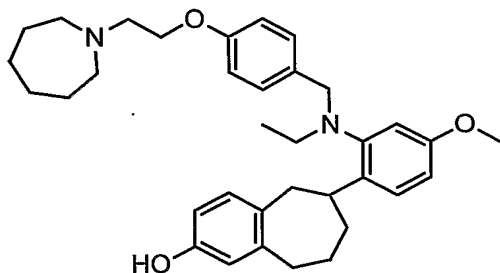
15 { 2- [2- (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル] - 5-メトキシフェニル } エチルアミンと、 4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、{ 2- [2- (t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル] - 5-メトキシフェニル }
 20 エチル [4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミン 481 mg から、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 357 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.25-1.39 (m, 3H), 1.43-1.49 (m, 4H), 1.59-1.79 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 5H), 2.58 (t, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 3H), 3.05 (dd, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

ESI-Mass; 529 $[\text{M}^+ + \text{H}]$

実施例 304

- 10 6 - { 2 - { [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] エチルアミノ } - 4 - メトキシフェニル } - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾシクロヘプテン - 2 - オール



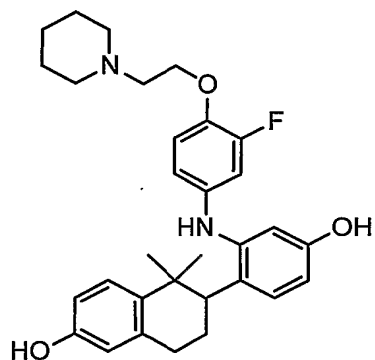
- 15 { 2 - [2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾシクロヘプテン - 6 - イル] - 5 - メトキシフェニル } エチルアミンと、 4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成した、 [4 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) ベンジル] { 2 - [2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ベンゾシクロヘプテン - 6 - イル] - 5 - メトキシフェニル } エチルアミン 584 m
- 20 g から、下記実施例 325 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 426 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.29 (dd, 1H), 1.48–1.79 (m, 10H), 1.89–1.97 (m, 1H), 2.35 (d, 1H), 2.57–2.66 (m, 5H), 2.74–2.85 (m, 5H), 3.05 (dd, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.89 (dd, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

ESI-Mass; 543 [M^+H]

実施例 305

6 – { 2 – [3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) フェニルアミノ] – 4 – ヒドロキシフェニル } – 5, 5 – ジメチル – 5, 6, 7, 8 – テトラヒドロナフタレン – 2 – オール



5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 1 – ジメチル – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニルアミンと、1 – [2 – (4 – ブロモ – 2 – フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジンから、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[3 – フルオロ – 4 – (2 – ピペリジン – 1 – イルエトキシ) フェニル] [5 – メトキシ – 2 – (6 – メトキシ – 1, 1 – ジメチル – 1, 2, 3, 4 – テトラヒドロナフタレン – 2 – イル) フェニル] アミン 348 mg から、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 279 mg 得た。

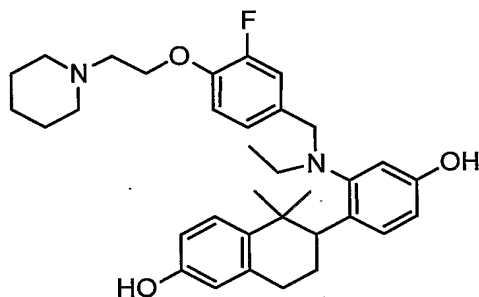
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.97 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.30–1.38

(m, 2H), 1.41-1.50 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H),
 2.33-2.43 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.63-2.79 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 1H),
 3.98 (t, 2H), 6.36-6.40 (m, 2H), 6.48-6.56 (m, 3H), 6.59 (dd, 1H),
 6.91-6.98 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.09 (s,
 5 1H).

ESI-Mass; 505 $[M^+H]$

実施例 306

6- {2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエト
 10 キシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 5-ジメチル
 -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-
 -テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、3-フルオロ-
 15 4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施
 例 114 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン
 -1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1,
 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェ
 ニル] アミン 306 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて合成し、エ
 20 チル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル]
 [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-
 -テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンを 253 mg 得た。

この化合物 251 mg を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、
 標題化合物を 228 mg 得た。

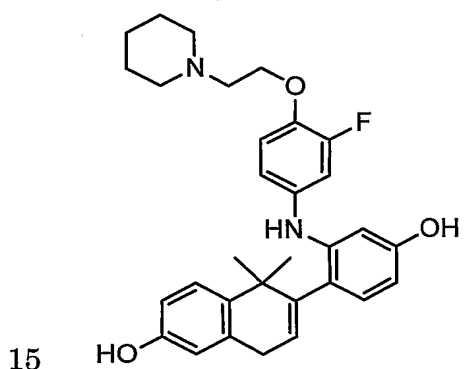
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.88 (t, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.85-1.96
 5 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 4H), 2.60-2.68 (m, 4H), 2.74 (q, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.81 (dd, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

ESI-Mass; 547 [M^+H]

10

実施例 307

6- {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニルアミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -5, 8-ジヒドロナフタレン-2-オール



15

5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、1- [2- (4-ブromo-2-フルオロフェノキシ) エチル] ピペリジンから、上記実施例 116 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) フェニル]
 20 [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 439 mg から、

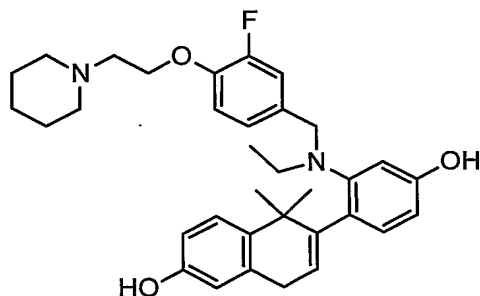
上記実施例 1 1 1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 3 0 3 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 1.12 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 3.38 (d, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 5.63 (t, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.47-6.51 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

ESI-Mass; 503 [M^+H]

実施例 3 0 8

- 10 6- { 2- {エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 5-ジメチル-5, 8-ジヒドロナフタレン-2-オール



- 5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 1 1 4 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 3 1 6 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、エチル [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベンジル] [5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)

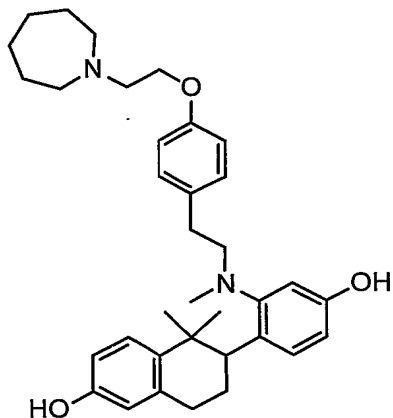
フェニル] アミンを 82 mg 得た。この化合物全量を用い、上記実施例 11
1 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 62 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 0.83 (t, 3H), 1.10-1.50 (m, 12H),
2.35-2.43 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 3.27 (brs, 2H), 4.02 (t, 2H), 5.71 (t,
5 1H), 6.38-6.42 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.71-6.79 (m, 3H),
6.85 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

ESI-Mass; 545 $[\text{M}^+\text{H}]$

実施例 309

- 10 6- {2- {2- [4- (2-アゼパシーン-1-イルエトキシ) フェニル] エ
チル} メチルアミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -5, 5-ジメチル-5,
6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-オール



- 5-メトキシ-2- (6-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4
15 -テトラヒドロナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、塩化4-ベンジ
ルオキシフェニルアセチルから、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し
た、[2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] [5-メトキシ-2- (6
-メトキシ-1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン
-2-イル) フェニル] アミン 89 mg から、上記製造例 18 の合成法に準
20 じて合成し、[2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] [5-メトキシ

ー 2 ー (6 ー メ ト キ シ ー 1, 1 ー ジ メ チ ル ー 1, 2, 3, 4 ー テ ト ラ ヒ ド ロ
 ナ フ タ レ ン ー 2 ー イ ル) フ ェ ニ ル] メ チ ル ア ミ ン を 6 1 m g 得 た。この化合物
 6 0 m g を 用 い、上 記 実 施 例 2 2 の 合 成 法 に 準 じ て 合 成 し、4 ー { 2 ー { [5
 5 ー メ ト キ シ ー 2 ー (6 ー メ ト キ シ ー 1, 1 ー ジ メ チ ル ー 1, 2, 3, 4 ー テ
 ト ラ ヒ ド ロ ナ フ タ レ ン ー 2 ー イ ル) フ ェ ニ ル] メ チ ル ア ミ ノ } エ チ ル } フ ェ
 ノ ー ル を 5 0 m g 得 た。4 ー { 2 ー { [5 ー メ ト キ シ ー 2 ー (6 ー メ ト キ シ ー
 1, 1 ー ジ メ チ ル ー 1, 2, 3, 4 ー テ ト ラ ヒ ド ロ ナ フ タ レ ン ー 2 ー イ ル)
 フ ェ ニ ル] メ チ ル ア ミ ノ } エ チ ル } フ ェ ノ ー ル と、1 ー (2 ー ク ロ ロ エ チ ル)
 ア ゼ パ ン か ら、下 記 実 施 例 3 8 3 の 合 成 法 に 準 じ て 合 成 し た、{ 2 ー [4 ー
 10 (2 ー ア ゼ パ ン ー 1 ー イ ル エ ト キ シ) フ ェ ニ ル] エ チ ル } [5 ー メ ト キ シ ー 2
 ー (6 ー メ ト キ シ ー 1, 1 ー ジ メ チ ル ー 1, 2, 3, 4 ー テ ト ラ ヒ ド ロ ナ フ
 タ レ ン ー 2 ー イ ル) フ ェ ニ ル] メ チ ル ア ミ ン 4 2 m g か ら、上 記 実 施 例 1 1
 1 の 合 成 法 に 準 じ て 合 成 し、標 題 化 合 物 を 2 7 m g 得 た。

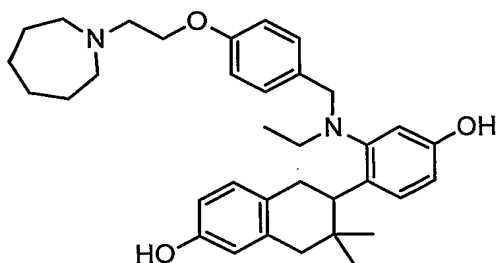
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.94 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.48-1.58
 15 (m, 8H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.56-2.72
 (m, 9H), 2.79 (t, 2H), 2.80-2.89 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.90 (t, 2H),
 6.40 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.85 (d, 1H),
 7.03 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

ESI-Mass; 543 [M⁺+H]

20

実施例 3 1 0

6 ー { 2 ー { [4 ー (2 ー ア ゼ パ ン ー 1 ー イ ル エ ト キ シ) ベ ン ジ ル] エ チ ル ア
 ミ ノ } ー 4 ー ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル } ー 7, 7 ー ジ メ チ ル ー 5, 6, 7, 8 ー
 テ ト ラ ヒ ド ロ ナ フ タ レ ン ー 2 ー オ ー ル



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミンと、4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例152の合成法に準じて合成した、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン522mgから、上記実施例36の合成法に準じて合成し、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンを521mg得た。この化合物519mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を365mg得た。

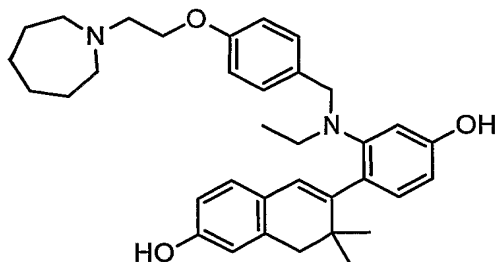
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.77 (s, 3H), 0.80-0.88 (m, 6H), 1.48-1.60 (m, 8H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.64-2.86 (m, 10H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.97 (t, 2H), 6.45-6.52 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

ESI-Mass; 543 $[M^+ + H]$

20 实施例 3 1 1

6- { 2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア
ミノ } - 4-ヒドロキシフェニル } - 7, 7-ジメチル-7, 8-ジヒドロ

ナフタレン-2-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニルアミンと、4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例152の合成法に準じて合成した、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミン454mgから、上記実施例36の合成法に準じて合成し、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]エチル[5-メトキシ-2-(6-メトキシ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)フェニル]アミンを387mg得た。この化合物385mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を345mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.92 (t, 3H), 1.00 (brs, 6H), 1.48-1.60 (m, 8H), 2.61-2.70 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 2.88 (brs, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.05 (brs, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.34-6.39 (m, 2H), 6.51 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.75-6.80 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).

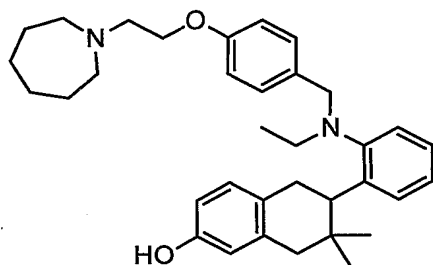
ESI-Mass; 541 $[M^+ + H]$

20

实施例 3 1 2

6- { 2- { [4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア

ミノ} フェニル} - 7, 7-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフ
タレン-2-オール



2-(6-メトキシ-3, 3-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
5 ナフタレン-2-イル) フェニルアミンと、4-(2-アゼパン-1-イル
エトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 152 の合成法に準じて合成し
た、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2-(6-メト
キシ-3, 3-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-
イル) フェニル] アミン 434 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じて
10 合成し、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [2-
(6-メトキシ-3, 3-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタ
レン-2-イル) フェニル] アミンを 440 mg 得た。この化合物 438 mg
を用い、上記実施例 111 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 370
mg 得た。

15 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.78 (s, 3H), 0.81-0.88 (m, 6H),
1.49-1.60 (m, 8H), 2.45-2.56 (m, 2H), 2.64-2.90 (m, 10H), 3.78 (d, 1H),
3.85-3.92 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.80-6.86 (m, 3H),
7.08 (dt, 1H), 7.12-7.26 (m, 5H), 9.00 (s, 1H).

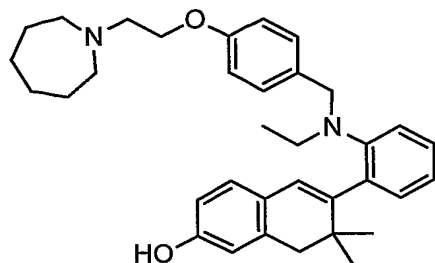
ESI-Mass; 527 [M⁺+H]

20

実施例 313

6-{2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア

ミノ} フェニル} - 7, 7-ジメチル-7, 8-ジヒドロナフタレン-2-オール



2-(6-メトキシ-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-
 5 2-イル) フェニルアミンと、4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上記実施例 1 5 2 の合成法に準じて合成した、[4-(2-
 1 2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] [2-(6-メトキシ-3, 3-
 ジメチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミン 4 5
 1 m g から、上記実施例 3 6 の合成法に準じて合成し、[4-(2-アゼパン-
 10 -1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [2-(6-メトキシ-3, 3-ジ
 メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル) フェニル] アミンを 4 2
 3 m g 得た。この化合物 4 2 1 m g を用い、上記実施例 1 1 1 の合成法に準
 じて合成し、標題化合物を 3 5 5 m g 得た。

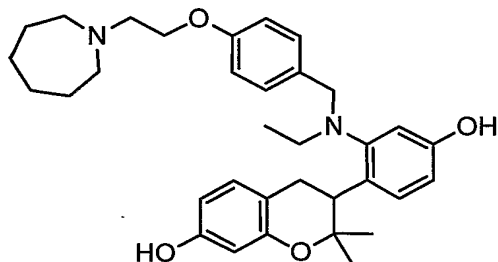
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.91 (t, 3H), 1.01 (brs, 6H), 1.49-1.59
 15 (m, 8H), 2.62-2.68 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 2.93 (brs, 2H), 3.95 (t, 2H),
 4.08 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.76 (d, 2H),
 6.89-7.04 (m, 6H), 7.18 (ddd, 1H), 9.31 (s, 1H).

ESI-Mass; 525 [M⁺+H]

20 実施例 3 1 4

3-{2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチルア
 ミノ} -4-ヒドロキシフェニル} -2, 2-ジメチルクロマン-7-オー

ル



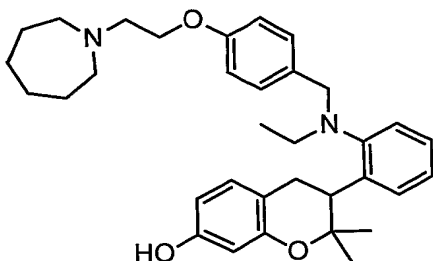
5 5-メトキシ-2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル)フェニルアミンと、4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩から、上記実施例152の合成法に準じて合成した、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル)フェニル]アミン493mgから、
 10 上記実施例36の合成法に準じて合成し、[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]エチル[5-メトキシ-2-(7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル)フェニル]アミンを504mg得た。この化合物502mgを用い、上記実施例111の合成法に準じて合成し、標題化合物を380mg得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 0.89 (t, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.49-1.60 (m, 8H), 2.52-2.69 (m, 6H), 2.75 (q, 2H), 2.82 (t, 2H),
 15 3.76-3.87 (m, 3H), 3.98 (t, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

ESI-Mass; 545 [M⁺+H]

20 実施例315

3-{2-{[4-(2-アゼパン-1-イルエトキシ)ベンジル]エチルアミノ}フェニル}-2, 2-ジメチルクロマン-7-オール



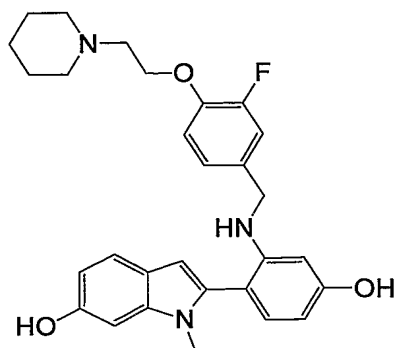
2- (7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル) フェニルア
 ミンと、4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) 安息香酸塩酸塩から、上
 記実施例 152 の合成法に準じて合成した、[4- (2-アゼパン-1-イル
 5 エトキシ) ベンジル] [2- (7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3
 -イル) フェニル] アミン 473 mg から、上記実施例 36 の合成法に準じ
 て合成し、[4- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) ベンジル] エチル [2
 - (7-メトキシ-2, 2-ジメチルクロマン-3-イル) フェニル] アミ
 ンを 472 mg 得た。この化合物 470 mg を用い、上記実施例 111 の合
 10 成法に準じて合成し、標題化合物を 200 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) ; δ (ppm) 0.90 (t, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19 (s,
 3H), 1.50-1.61 (m, 8H), 2.56-2.69 (m, 6H), 2.76-2.87 (m, 4H), 3.81-3.97
 (m, 3H), 3.98 (t, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.82
 (d, 2H), 7.03 (dt, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.25
 15 (d, 1H), 9.12 (s, 1H).

ESI-Mass; 529 [M^+H]

実施例 316

2- {2- [3-フルオロ-4- (2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ベ
 20 ンジルアミノ] -4-ヒドロキシフェニル} -1-メチル-1H-インドー
 ル-6-オール



5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニルアミン 500 mg と、3-フルオロ-4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)安息香酸塩酸塩 920 mg から、上記実施例 114
 5 の合成法に準じて合成した、[3-フルオロ-4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)ベンジル][5-メトキシ-2-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル]アミン 210 mg から、下記実施例 364 の合成法に準じて合成し、標題化合物を 40 mg 得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) ; δ (ppm) 1.33-1.40 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 4H),
 10 2.36-2.45 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.16 (d, 2H), 5.30 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

ESI-Mass; 490 [M⁺+H]

15

実施例 317

2-{2-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)フェニルアミノ]-4-ヒドロキシフェニル}-1-メチル-1H-インドール-6-オール